

DOUTORAMENTO

MEDICINA

**Estudo da resposta inflamatória e
complicações graves em politraumatizados**

António Manuel dos Santos Nogueira de Sousa

D

2015



Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Artigo 48º, Parágrafo 3º

“A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.”

Regulamento da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Decreto-Lei nº 19337 de 29 de Janeiro de 1931

Orientação: Prof. Doutor José Artur Paiva
Co-Orientação: Prof. Doutor Abel Trigo Cabral

NOMEAÇÃO DO JÚRI DA PROVA DE DOUTORAMENTO

Presidente **Reitor da Universidade do Porto**

Vogais **Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante**

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor António Fonseca Oliveira

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Doutor Fernando Gilberto de Melo Costa

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor João Tiago de Sousa Pinto Guimarães

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor José Alberto de Castro Guimarães Consciência

Professor Associado Convidado da “Nova Medical School” da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

Doutor José Artur Osório de Carvalho Paiva

Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Orientador da Tese

Doutor Jorge Manuel Alves Draper Mineiro

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Doutora Ernestina da Piedade Rodrigues Gomes Ribeiro

Especialista na área do Hospital Pedro Hispano

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Professores Efectivos

Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões

Maria Amélia Duarte Ferreira

José Agostinho Marques Lopes

Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva

Daniel Filipe Lima Moura

Alberto Manuel Barros da Silva

José Manuel Lopes Teixeira Amarante

José Henrique Dias Pinto de Barros

Maria Fátima Machado Henriques Carneiro

Isabel Maria Amorim Pereira Ramos

Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira

Maria Dulce Cordeiro Madeira

Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira

Rui Manuel Almeida Mota Cardoso

António Carlos Freitas Ribeiro Saraiva

José Carlos Neves da Cunha Areias

Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos

João Francisco M. A. Lima Bernardes

Maria Leonor Martins Soares David

Rui Manuel Marques Nunes

José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães

Francisco Fernando Rocha Gonçalves

José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes

António Albino Coelho M. Abrantes Teixeira

Joaquim Adelino C. Ferreira Leite Moreira

Raquel Ângela Silva Soares Lino

Professores Jubilados/Aposentados

Abel Vitorino Trigo Cabral

Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto

Álvaro Jerónimo Leal Machado de Aguiar

Amândio Gomes Sampaio Tavares

António Augusto Lopes Vaz

António Carvalho Almeida Coimbra

António Fernandes Oliveira B. Ribeiro Braga

António Germano Silva Pina Leal

António José Pacheco Palha

António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira

Belmiro dos Santos Patrício

Cândido Alves Hipólito Reis

Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão

Cassiano Pena de Abreu e Lima

Daniel Santos Pinto Serrão

Eduardo J. Cunha Rodrigues Pereira

Fernando Tavarela Veloso

Francisco de Sousa Lé

Henrique José F. G. Lecour de Menezes

Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares

José Carvalho de Oliveira

José Fernando Barros Castro Correia

José Luís Medina Vieira

José Manuel Costa Mesquita Guimarães

Levi Eugénio Ribeiro Guerra

Luís Alberto Martins Gomes de Almeida

Manuel António Caldeira Pais Clemente

Manuel Augusto Cardoso de Oliveira

Manuel Machado Rodrigues Gomes

Manuel Maria Paulo Barbosa

Maria da Conceição F. Marques Magalhães

Maria Isabel Amorim de Azevedo

Mário José Cerqueira Gomes Braga

Serafim Correia Pinto Guimarães

Valdemar Miguel Botelho dos Santos

Walter Friedrich Alfred Osswald

À Sara

Aos meus filhos, Maria e António

Aos meus pais, Alice e Manuel

À minha família e amigos

AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento é dirigido aos participantes neste estudo, doentes e seus familiares, sem os quais o trabalho não faria sentido.

Aos mentores deste projecto de investigação...

... o Exmº Sr. Professor José Artur Paiva, Orientador da tese, o grande impulsionador do estudo, pela precoce disponibilidade para apoiar, pelo senso critico sempre presente, pelo exemplo de gestão e rigor na organização sem esquecer o objecto principal da nossa actividade - o doente que necessita dos nossos cuidados enquanto médicos - e muito particularmente pela confiança e amizade.

... o Exmº Sr. Professor Doutor Luís de Almeida, Co-orientador da tese, fonte do estímulo decisivo, um exemplo de sabedoria e senso na liderança, com particular gosto pela investigação.

... o Exmº Sr. Professor Doutor Abel Trigo Cabral, Co-orientador da Tese, pelo apoio e pelo exemplo de dedicação à Ortotraumatologia e à investigação.

... a todos os colegas médicos, enfermeiros e técnicos de análises, nas pessoas do Exmº Sr. Professor Doutor João Tiago Guimarães e da Exmª Srª Drª Diana Tuna, sem a colaboração dos quais, desprendida e empenhada, a recolha dos dados teria sido impossível.

... aos colaboradores do Departamento de Ciências da Informação e de Decisão em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ao Exmº Sr. Professor Doutor Armando Teixeira Pinto, Exmª Srª Drª Orquidia Silva e particularmente à Exmª Srª Drª Camila Dias, sem a colaboração dos quais, o estudo não teria sucesso.

... ao Exmº Sr. Dr. Rui Sobral, Exmª Srª Drª Carmen Proença, Pedro Canedo e Luísa Gonçalves colaboradores da Bial SA, sem a mediação dos quais, o patrocínio desta prestigiada empresa portuguesa sediada no Porto, na aquisição dos *kits* de doseamento dos marcadores inflamatórios, que permitiram o estudo laboratorial, não teria sido possível.

... aos colegas do Serviço de Ortopedia na pessoa do Exmº Sr. Dr. Rui Pinto um mestre, exemplo de dedicação ao trabalho, aos que me apoiaram desde o primeiro dia e aos que nunca acreditaram, o estímulo para a conclusão do trabalho foi também importante. Uma palavra também para os colegas do Serviço de Urgência Permanente na pessoa do Exmº Sr. Dr. João Jaime Sá, pelo apoio e compreensão.

... aos colegas de trabalho mais próximos, por razões óbvias do conhecimento de todos, Exmº Sr. Dr. Moura Gonçalves, Exmº Sr. Dr. Vitorino Veludo, Exmº Sr. Dr. Francisco Serdoura, Exmº Sr. Dr. Miguel Loureiro, Exmº Sr. Dr. Filipe Duarte e muito particularmente ao Exmº Sr. Dr. Luís Valente e Exmº Sr. Dr. Frederico Raposo, pela constante motivação, pela participação activa no trabalho, mas sobretudo pelo enorme companheirismo e amizade ao longo destes anos.

... à minha família. Aos meus irmãos, cunhados, sobrinhos e “segundos pais”, pela dedicação e amizade. Aos meus queridos pais, Alice e Manuel, pela vida, pela formação académica e social proporcionada, pelos exemplos de humildade, honestidade e de dedicação com amor ao trabalho e à família.

... à minha mulher, Sara, Mãe, enorme companheira de vida e de profissão, com carinho e paciência infindáveis, e aos meus filhos, Maria e António, razão da minha existência, fontes de inspiração e de amor, pela compreensão nos momentos de ausência, pelo apoio constante, mas sobretudo pelo infinito amor que ao longo destes anos sempre me proporcionaram.

A todos Muito Obrigado.

LISTA DE PUBLICAÇÕES

Trauma Scores na avaliação de Politraumatizados: quais e para quê?

António Sousa, José Artur Paiva, Sara Fonseca, Frederico Raposo, Miguel Loureiro, Luís Valente, Moura Gonçalves, Trigo Cabral, Luís de Almeida

Acta Med Port 2011; 24: 943-950

Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients in the absence of major disasters

A. Sousa, J. A. Paiva, S. Fonseca, F. Raposo, L. Valente, D. Vyas, O. Ribeiro, R. Pinto

Eur J Trauma Emerg Surg (2013) 39:131–137

Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome

António Sousa, Frederico Raposo, Sara Fonseca, Luís Valente, Filipe Duarte, Moura Gonçalves, Diana Tuna, José Artur Paiva

Disease Markers, Volume 2015, Article ID 747036, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/747036>

HMGB-1 may be markers of haematological dysfunction after severe trauma

António Sousa, José Artur Paiva, Sara Fonseca, Luís Valente, Frederico Raposo, Moura Gonçalves, Luís de Almeida

Aprovado para publicação no *Emergency Medicine: Open Access*

Impact and weight of trauma load and inflammation load variables on the severity and outcome of major trauma patients

António Sousa, Sara Fonseca, Frederico Raposo, Luís Valente, Filipe Duarte, Nuno Neves, João Tiago Guimarães, Luís de Almeida, José Artur Paiva

Aprovado para publicação no *Emergency Medicine: Open Access*

RESUMO

Introdução

O trauma grave constitui a principal causa de morte em adultos jovens nos designados países desenvolvidos, com graves repercussões económicas e sociais. A capacidade de precocemente avaliar gravidade e prognóstico é indicador fundamental de qualidade. O *outcome* depende da interação entre a gravidade das lesões iniciais, a dimensão e tipo de resposta inflamatória sistémica e a intervenção terapêutica. A resposta inflamatória sistémica desempenha um papel crucial, dependendo de uma rede complexa de mediadores, que incluem citocinas pró e anti-inflamatórias e moléculas de adesão entre outros. Pela associação com a gravidade e o *outcome*, alguns destes mediadores têm despertado particular interesse no âmbito do trauma, nomeadamente factor de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), proteína de alta mobilidade B-1 (HMGB-1) e molécula de adesão intercelular -1 (ICAM-1).

Desta forma, foram objectivos centrais deste trabalho estudar a resposta inflamatória num grupo de politraumatizados graves e determinar o papel dos mediadores/marcadores inflamatórios na avaliação da gravidade, previsão de complicações graves e determinação de prognóstico. A determinação e impacto de complicações no trauma grave e o estudo do valor prognóstico dos índices de gravidade clássicos (ISS, RTS, TRISS) foram objectivos secundários.

Material e métodos

Desenhou-se estudo prospectivo de coorte, com inclusão dos politraumatizados adultos (18-65 anos) admitidos na Sala de Trauma (ST) do Centro Hospitalar de São João. Recolheram-se dados demográficos, clínicos e imagiológicos para caracterização da amostra e para classificação da gravidade das lesões iniciais, assim como para identificação na admissão de diversas variáveis: SIRS, SIRS com hipoperfusão, choque, rabdomiólise, distúrbios da coagulação (trombocitopenia e coagulopatia) e hiperlactacidemia. A gravidade foi determinada pelo ISS (a partir da *Abbreviated Injury Scale*) e ainda pelo RTS e TRISS (usando as fórmulas do *site* Trauma.org) Foram doseados, na admissão e às 24, 48 e 72h, os mediadores inflamatórios TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1 e ICAM-1, assim como os

marcadores de lesão muscular, creatinina-quinase (CK) e mioglobina (MIO). Registaram-se todos os procedimentos cirúrgicos ocorridos nas primeiras 72 horas. Foram considerados como variáveis alvo e *outcomes* negativos: internamento em UCI, desenvolvimento de ARDS, de IRA ou de MODS e morte. O estudo estatístico efectuou-se em SPSS® 20.0. Usaram-se metodologias de análise univariada e multivariada.

Estudou-se a associação entre a gravidade das lesões iniciais, descrita pelos índices referidos, e a ocorrência dos *outcomes* numa amostra de 244 doentes. Utilizou-se a consistência dos mesmos nesta associação, para estudar a correlação entre os mediadores inflamatórios e de lesão tecidual com a gravidade das lesões iniciais, num subgrupo de 99 politraumatizados graves (ISS>15) admitidos na ST até 6h após o acidente. Neste grupo estudou-se a cinética dos mediadores inflamatórios nas primeiras 72h, assim como a relação destes e dos ratios TNF α /IL-10 e IL-6/IL-10 (quocientes Th1/Th2) com os *outcomes* e com a presença de SIRS, SIRS com hipoperfusão e choque na admissão. Estudou-se, ainda, a relação entre os níveis de HMGB-1 e a ocorrência de disfunção hematológica (trombocitopenia e coagulopatia).

Neste mesmo grupo de doentes efectuou-se estudo do impacto no resultado de variáveis associadas à gravidade das lesões iniciais (*trauma load*) e de variáveis associadas à inflamação sistémica após trauma grave (*inflammation load*).

Resultados

Durante 6 meses foram recrutados, para um primeiro estudo de carácter epidemiológico, 244 doentes, com idade média de 39,32 \pm 19,32 anos, sendo 76% do género masculino. Os índices de gravidade apresentaram os seguintes valores: ISS 13 \pm 12,5, RTS-7,3 \pm 1,0 e TRISS-92,4 \pm 15,8. Quase 2/3 (64%) dos doentes foi internado, 48% destes em Unidade de Cuidados Intensivos ou Intermédios. Existiam critérios de SIRS em 40% dos doentes, ocorreu MODS em 18% e ARDS em 8% e a mortalidade foi de 14%. Todos os índices de gravidade apresentaram correlação com os *outcomes*, apresentando o TRISS a melhor correlação. A combinação de idade elevada com TRISS baixo apresentou forte correlação com mortalidade.

No segundo estudo, procurou-se determinar a incidência, factores de risco e impacto da rabdomiólise em doentes com trauma grave. Num grupo de 57 doentes com uma mediana de ISS de 29 (24-38) e de idade de 29 (21-43) anos, verificou-se aumento de CK em 75%, na admissão, e em 88%, em qualquer momento dos primeiros 3 dias após o trauma. A incidência de IRA foi de 38%, estando fortemente correlacionada com mortalidade. Variáveis como género masculino, ISS elevado, choque hipovolémico, fracturas do aparelho locomotor, tratamento cirúrgico e duração da cirurgia estão relacionadas com os níveis de CK ou de mioglobina. A presença de rabdomiólise mostrou correlação com admissão em UCI e com mortalidade. Todavia, apenas o valor de mioglobina, e não o de CK, se correlacionou com o desenvolvimento de IRA.

No terceiro trabalho, foi estudado um grupo de 99 doentes consecutivos classificados como politraumatizados graves com o objectivo de avaliar a cinética de um grupo de citocinas (TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1) e da ICAM-1 e o seu papel como marcadores de gravidade e de prognóstico. O ISS mediano foi de 29 (17-52) e a idade de 31 (18-60) anos. Os *outcomes* verificados foram: admissão em UCI em 66%, desenvolvimento de ARDS em 19%, desenvolvimento de MODS em 34% e morte em 28%. Os valores mais elevados de marcadores pró e anti-inflamatórios verificaram-se na admissão, com excepção do ICAM-1. Na admissão, a IL-6 relacionou-se com o ISS, a IL-10 com o SIRS com hipoperfusão e a HMGB-1 com o choque. Diversas citocinas, particularmente a IL-6 e a IL-10 às 72h, assim como um baixo ratio de TNF α /IL-10 e IL-6/IL-10 às 24 e 72h estão correlacionadas com desenvolvimento de MODS e com mortalidade.

O quarto trabalho, realizado na mesma população do anterior, estudou a cinética da HMGB-1 e revelou correlação entre a HMGB-1 às 24h e a existência de coagulopatia ($p<0,01$) e de HMGB-1 às 48h com trombocitopenia ($p<0,026$), embora os valores desta citocina não apresentassem associação com os *outcomes*.

No quinto estudo, procurou-se determinar o impacto e peso relativo de variáveis relacionadas com a lesão primária traumática (*trauma load*) e de variáveis relacionadas com a resposta inflamatória sistémica ao trauma (*inflammation load*) no resultado. No que concerne às variáveis de *trauma load*, em análise univariada, ISS, RTS e TRISS mostraram correlação com admissão em UCI, desenvolvimento de ARDS, desenvolvimento de MODS e mortalidade e gravidade de lesão cerebral com mortalidade. Relativamente às variáveis de *inflammation load*, hipotermia e tríade letal correlacionaram-se com desenvolvimento de MODS e estas e SIRS com hipoperfusão, hiperlactacidemia, coagulopatia e choque com mortalidade. IL-6 e IL-10 estavam também correlacionadas com os *outcomes* negativos. Em análise multivariada, TRISS, hipotermia e choque nas primeiras seis horas após trauma e IL-6 às 48 e 72 horas apresentavam correlação com desenvolvimento de MODS ou com mortalidade. A correlação mais forte ocorria com hipotermia para o desenvolvimento de MODS e com choque para a mortalidade.

Discussão e conclusões

O nosso estudo revelou que, apesar da melhoria das estratégias de prevenção de trauma, o politrauma grave tem, ainda, uma incidência significativa em centros de trauma de nível 1 portugueses, levando a significativa utilização de recursos. Na nossa população, 31% dos doentes admitidos directamente para a ST foram internados em unidade de cuidados intermédios ou intensivos, 18% desenvolveu MODS, 8% desenvolveu ARDS e 14% morreu durante internamento.

No subgrupo destes doentes com ISS >15 , com uma mediana de ISS de 29 (24-38), demonstramos que a rabdomiólise era uma complicação frequente, existindo aumento de

CK em 75%, na admissão, e em 88%, em qualquer momento dos primeiros 3 dias após o trauma, tendo correlação com admissão em UCI e com morte. O estudo demonstrou igualmente a importância do doseamento de mioglobina, uma vez que apenas o seu valor, e não o de CK, se correlacionou com o desenvolvimento de IRA, tendo esta incidência significativa (38%) e estando fortemente correlacionada com mortalidade. Variáveis como género masculino, ISS elevado, choque hipovolémico, fracturas do aparelho locomotor, tratamento cirúrgico e duração da cirurgia mostraram correlação com o desenvolvimento de rabdomiólise, sugerindo, portanto, que a prevenção ou rápida reversão do choque e a minimização da duração da cirurgia pode ter impacto positivo no resultado. No grupo de doentes politraumatizados graves (ISS>15), em que 73% apresentava critérios *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* (ACCP/SCCM) de SIRS, comprovou-se a existência de produção e libertação precoce e simultânea de mediadores pró e anti-inflamatórios, nomeadamente TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1; todos eles, com excepção da ICAM-1 apresentaram os valores mais elevados nas primeiras seis horas após o trauma, aquando da admissão.

Relativamente à avaliação do prognóstico, todos os índices de gravidade (ISS, RTS, TRISS) apresentaram correlação com os *outcomes*, apresentando o TRISS a melhor correlação com o resultado. A combinação de idade elevada e TRISS baixo apresenta valor preditivo de mortalidade. Os mediadores estudados demonstraram interesse na avaliação prognóstica, especialmente a IL-6 e a IL-10 às 72 horas após trauma para previsão de MODS e de morte. Baixo ratio Th1/Th2, nomeadamente TNF α /IL-10 e IL-6/IL-10, entre as 24 e as 72h está, igualmente, associado ao desenvolvimento de MODS e a mortalidade, sugerindo que a predominância de anti-inflamação poderá ser deletéria. Os níveis de HMGB-1 às 24 e às 48 horas está associado a disfunção hematológica, com coagulopatia e trombocitopenia.

Comprovamos igualmente que tanto variáveis directamente relacionadas com a lesão traumática (*trauma load*) como variáveis relacionadas com a inflamação sistémica após trauma (*inflammation load*) tinham correlação com o resultado. TRISS, hipotermia nas primeiras seis horas e IL-6 às 48 horas apresentavam correlação significativa e independente com desenvolvimento de MODS. TRISS, choque nas primeiras seis horas e IL-6 às 72 horas apresentavam correlação significativa e independente com mortalidade. As correlações mais fortes ocorriam com a hipotermia para o desenvolvimento de MODS e com o choque para a mortalidade. Como tal, a prevenção ou rápida resolução de choque e de hipotermia nas primeiras seis horas após politrauma grave parece ser a medida com maior potencial de impacto positivo no resultado.

ABSTRACT

Introduction

Severe trauma is the main cause of death in young adults in developed countries and has huge social and economic consequences. Prompt and early severity and prognostic assessment is fundamental. Outcome is determined by the interaction between severity of initial injuries, the dimension and type of the systemic inflammatory response and therapeutic interventions. Systemic inflammatory response depends on a complex network of mediators that include pro- and anti-inflammatory cytokines and adhesion molecules and plays a crucial role. Some of these mediators, as TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1 and ICAM-1, have been studied in the trauma model, namely regarding their association to severity and outcome.

Main objectives of this work were to study the inflammatory response in a population of severe polytrauma patients and to assess the role of the biomarkers/mediators for severity assessment, prediction of complications and prognostication. The evaluation of the incidence and impact of direct complication of trauma and of the value of the classic trauma scores for prognostic assessment were secondary objectives.

Material and methods

A prospective cohort study, including adult polytrauma patients (18-65 years old) admitted to the Trauma Room of Centro Hospitalar São João was designed. Demographic, clinical and imagiological data were collected for sample characterization, trauma severity classification and acute complications assessment, as for instance SIRS, SIRS with hypoperfusion, shock, rhabdomyolysis, coagulopathy (thrombocytopenia and clotting study abnormality) and hyperlactacidemia. Trauma severity was assessed using ISS (by Abbreviated Injury Scale), RTS and TRISS (using Trauma.org site). TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1 and ICAM-1 at admission, 24, 48 and 72 hours were measured as were markers of muscular tissue injury, namely creatinine kinase (CK) and myoglobin. All surgical procedures in the first 72 hours were collected. ICU admission, development of ARDS, development of MODS and death were the goal variables and negative outcomes considered. SPSS 20.0 was used for the statistical study.

The correlation between trauma severity, assessed by the classical scores, and the outcomes was assessed as was its correlation with inflammatory and tissue lesion biomarkers in a subset of severe polytrauma patients (ISS >15) admitted to the Trauma Room until 6 hours after the accident. In this population, the kinetics of the inflammatory mediators in the first 72 hours after trauma was studied and TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios (Th1/Th2 quotients) were calculated. The association between their levels and the presence of SIRS, SIRS with hypoperfusion, shock and the outcomes was assessed. The relation between HMGB-1 levels and the occurrence of hematological dysfunction was also studied.

In this same group of patients, a study on the impact on outcome of trauma load and of inflammation load associated variables was also performed.

Results

During 6 months, 244 patients, with a mean age of $39,32 \pm 19,32$ (76% male) were enrolled for a first and epidemiological study. Mean trauma severity scores were: ISS $13 \pm 12,5$, RTS $7,3 \pm 1,0$ and TRISS $92,4 \pm 15,8$. Almost 2/3 (64%) of the patients were admitted to hospital, 48% of those in an intermediate or intensive care unit. SIRS existed in 40%, MODS developed in 18%, ARDS in 8% and hospital mortality was 14%. All trauma scores were correlated with all the outcomes considered, and TRISS showed the strongest correlation. Being old and having a low TRISS was strongly correlated with mortality.

The second study aimed at assessing the incidence, risk factors and impact of rhabdomyolysis in patients with severe trauma. In a group of 57 patients with a median ISS of 29 (24-38) and median age of 29 (21-43), CK rose in 75% on admission and in 88% in any moment of the first 72 hours. Acute renal failure (ARF) occurred in 38% of the cases and was strongly correlated with mortality. Male gender, high ISS, shock, limb fractures, surgical interventions and duration of surgery were correlated with CK and myoglobin elevation. Rhabdomyolysis was correlated with ICU admission and mortality. Myoglobin, and not CK, were correlated with ARF development.

In the third paper, a group of consecutive severe polytrauma 99 patients was studied with the purpose of assessing the kinetics of a group of cytokines (TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1) and ICAM-1 and their value as severity and prognostic assessment. Median ISS was 29 (17-52) and median age 31 (18-60). The outcomes were: ICU admission 66%, ARDS development 19%, MODS development 34% and mortality 28%. The highest values of the biomarkers occurred at admission, except for ICAM-1. At admission, IL-6 correlated with ISS, IL-10 with SIRS with hypoperfusion and HMGB-1 with shock. Several cytokines, particularly IL-6 and IL-10 at 72 hours, and also low TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios, showed correlation with MODS development and death.

The fourth study, in the same population of the third one, studied HMGB-1 kinetics and showed a correlation between its level at 24 hours and at 48 hours with coagulopathy ($p < 0,01$) and thrombocytopenia ($p < 0,026$), respectively, although there was no association with the outcomes.

In the fifth paper, the impact and relative weight of trauma load and inflammation load variables in the outcome were studied. Regarding trauma load variables, in univariate analysis, ISS, RTS and TRISS were correlated with ICU admission, ARDS development, MODS development and mortality and traumatic brain injury severity with mortality. Concerning inflammation load variables, hypothermia and lethal triad were correlated with MODS development and these and also SIRS with hypoperfusion, hyperlactacidemia, coagulopathy and shock with mortality. IL-6 and IL-10 levels were correlated with all negative outcomes. In multivariate analysis, TRISS, hypothermia and shock in the first 6 hours after trauma and IL-6 at 48 and 72 hours showed correlation either with MODS development or mortality or both. The strongest correlation was with hypothermia for MODS development and with shock for mortality.

Discussion and conclusions

Our study showed that, in spite of the progress of trauma prevention strategies, severe polytrauma still has significant incidence in level 1 trauma centers in Portugal, generating huge resource consumption. In our study population, 31% of the patients admitted directly to the Emergency Trauma Room were subsequently admitted to an intermediate or a intensive care unit, 18% developed MODS, 8% developed ARDS and 14% died in hospital.

In the subgroup of patients with $ISS > 15$, with a median ISS of 29 (24-38), rhabdomyolysis was a frequent complication. CK was elevated in 75% and 88%, respectively on admission and at any point of the first 72 hours and its levels were correlated with ICU admission and mortality. The study demonstrated the importance of myoglobin measurement in the early treatment of severe trauma, as its level, and not that of CK, was correlated with IRA development, which not only occurred often (38%) but also strongly correlated with mortality. Variables such as male gender, high ISS, shock, limb fractures, surgical intervention and surgery duration were correlated with the development of rhabdomyolysis, suggesting that swift shock reversion and surgery duration minimization may significantly improve outcome.

In the group of severe polytrauma patients ($ISS > 15$), in which 73% had American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM) criteria for SIRS, there was an early and simultaneous production and release of pro and anti-inflammatory mediators, namely TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1 and ICAM-1. All of them, except for ICAM-1, had their highest level on admission, in the first six hour after trauma.

Concerning prognostic assessment, all trauma severity scores (ISS, RTS, TRISS) showed correlation with the outcomes, the TRISS having the strongest correlation. A combination of old age and low TRISS was a predictor of mortality. The mediators studied proved to have a role for prognostic assessment, particularly IL-6 and IL-10 at 72 hours for the prediction of MODS development and of mortality. Low Th1/Th2 ratio, namely low TNF α (IL-10 or IL-6/IL-10, at 24, 48 and 72 hours, was also associated to MODS development and to mortality, suggesting that the predominance of anti-inflammation could be deleterious. Finally, HMGB-1 levels at 24 and at 48 hours were associated with haematological dysfunction, with coagulopathy and thrombocytopenia.

We demonstrated that both trauma load and inflammation load variables were correlated with the outcome. TRISS, hypothermia in the first 6 hours and IL-6 at 48 hours after trauma were significantly and independently correlated with MODS development. TRISS, shock in the first 6 hours and IL-6 at 72 hours after trauma showed significant and independent correlation with mortality. Strongest correlation for MODS development and for mortality occurred with hypothermia and shock, respectively. Therefore, prevention or swift resolution of shock and hypothermia in the first 6 hours after trauma is likely to be the measure with highest impact for outcome improvement.

ABREVIATURAS

ACCP/SCCM *American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*

ACTH Hormona Adrenocorticotrófica

ADH Hormona Antidiurética

ADP Adenosina Difosfato

AIS *Abbreviated Injury Scale*

ALI *Acute Lung Injury*

APCs células apresentadoras de Antígenos

ARDS Síndrome de *Distress* Respiratório do Adulto

ATLS *Advanced Trauma Life Support*

ATP Trifosfato de Adenosina

C3a Factor do Complemento 3a

C3b Factor do Complemento 3b

C4a Factor do Complemento 4a

C4b Factor do Complemento 4b

C5 Factor do Complemento 5

C5a Factor do Complemento 5a

C5b9 Factor do Complemento 5b9

CARS *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*

CD11 a *Cluster Differentiation 11 a*

CD11 b *Cluster Differentiation 11 b*

CD18 *Cluster Differentiation 18*

CD4+ *Cluster Differentiation 4+*

CD5+ *Cluster Differentiation 5+*

CD8+ *Cluster Differentiation 8+*

CHSJ Centro Hospitalar de São João

CID Coagulação Intra-vascular Disseminada

CK *Creatine Kinase*

CXCL8 Chemokine C-X-C Motif Ligand 8

DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DCO	<i>Damage Control Orthopedics</i>
DCR	<i>Damage Control Resuscitation</i>
DCS	<i>Damage Control Surgery</i>
ECGw	Escala de Coma de <i>Glasgow</i>
ELAM-1	Molécula de Adesão endotélio-leucócito-1
ETC	<i>Early Total Care</i>
G-CSF	Factor de Estimulação de Colónias de Granulócito
GM-CSF	Factor de Estimulação de Colónias de Granulócito-macrófago
HHA	Hipotalamo-Hipófise-Adrenocortical
HLA	<i>Human Leukocyte Antigens</i>
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen DR</i>
HMGB-1	Proteína de Alta Mobilidade B-1
HSP	<i>Heat Shock Proteins</i>
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IFN	Interferon
IFNγ	Interferon Gamma
IFNδ	Interferon Delta
IL 1	Interleucina 1
IL 10	Interleucina 10
IL 11	Interleucina 11
IL 12	Interleucina 12
IL 13	Interleucina 13
IL 18	Interleucina 18
IL 1Ra	Antagonista do Receptor da Interleucina - 1
IL 1α	Interleucina 1 Alfa
IL 1β	Interleucina 1 Beta
IL 2	Interleucina 2
IL 4	Interleucina 4
IL 6	Interleucina 6
IL 8	Interleucina 8
IL RI	Receptor I da Interleucina
IL-6 R	Receptor de IL-6
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ISS	<i>Injury Severity Score</i>
JAK/STAT	<i>Janus Kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
LAM -1	Molécula de Adesão Leucocitária - 1
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
LFA-1	Molécula associada à Função Leucocitária - 1

LPS	Lipopolissacaridase
MAC	<i>Membrane Attack Complex</i>
MAC-1	Antigénio Macrofágico-1
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MIO	Mioglobina
MODS	Syndrome de Disfunção Multiorgânica
NISS	<i>New Injury Severity Score</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NO	Óxido Nítrico
PAF	Factor de Agregação das Plaquetas
PAMPs	<i>Pathogen - Associated Molecular Patterns</i>
PG E2	Prostaglandina E2
PIB	Produto Interno Bruto
PMN	Polimorfonucleares Neutrófilos
PTS	<i>Physiologic Trauma Score</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reactivas de Oxigénio
RTS	<i>Revised Trauma Score</i>
sICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1 Solúvel
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
ST	Sala de Trauma
sTNFR	Receptor Solúvel do Factor de Necrose Tumoral
sTNFRI	Receptor-I Solúvel do TNF
sTNFRII	Receptor-II Solúvel do TNF
sTNFα	Receptor Solúvel do Factor de Necrose Tumoral - alpha
sVACM-1	Molécula de Adesão da Célula Vascular - 1 Solúvel
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
Th1	<i>T helper cell 1</i>
Th2	<i>T helper cell 2</i>
TNFRI	Receptor-I solúvel do TNF
TNFRII	Receptor-II solúvel do TNF
TNFα	Factor de necrose tumoral alfa
TNFβ	Factor de necrose tumoral beta
TRISS	Trauma Revised Injury Severity Score
Tx A2	Tromboxano A2
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCIn	Unidade de Cuidados Intermédios
VACM-1	Molécula de adesão da célula vascular-1
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

ÍNDICE

Introdução	33
Relevância e Impacto Social no Trauma Grave	35
História Natural e Complicações no Trauma Grave	39
Avaliação da Gravidade e Prognóstico em Trauma	57
Objectivos	61
Publicações	65
Trauma <i>scores</i> na avaliação de politraumatizados: quais e para quê?	67
Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients in the absense of major disasters	77
Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome	87
HMGB-1 may be markers of haematological dysfunction after severe trauma	97
Impact and weight of trauma load and inflammation load variables on the severity and outcome of major trauma patients	115
Discussão	139
Conclusões	151
Bibliografia	155

INTRODUÇÃO

RELEVÂNCIA E IMPACTO SOCIAL NO TRAUMA GRAVE

Nos países mais desenvolvidos a mortalidade associada ao trauma continua a ser a principal causa de morte em indivíduos com menos de 45 anos, em resultado da elevada sinistralidade rodoviária e laboral [1, 2, 3]. Pelo facto de atingir uma população jovem, tem implicações sociais e económicas importantes [4, 5]. Segundo um relatório da Organização Internacional do Trabalho, a despesa associada aos acidentes de trabalho representa 4% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial [6]. O impacto da sinistralidade automóvel na economia é, também, significativo. Em Portugal, estima-se que em 2010 os custos associados aos acidentes rodoviários tenham atingido 1,890 mil milhões de euros, correspondente a 1,17% do PIB [7]. Para além das repercussões na economia, atinge uma população jovem em plena idade activa e apresenta custos sociais importantes, associados ao absentismo e à resultante incapacidade para o trabalho [8, 9, 10]. Por estas razões, esta verdadeira pandemia associada ao trauma, é motivo de estudo e investigação constantes, em alguns dos mais importantes centros mundiais, em busca de normas e algoritmos de actuação e de identificação de factores que influenciam o resultado final [11, 12].

Medidas como a melhoria da rede rodoviária, o aumento da segurança no trabalho, o incremento das acções de fiscalização e punição e as campanhas de prevenção e formação têm um efeito significativo na diminuição da sinistralidade, como foi demonstrado em Portugal nos anos mais recentes (Figuras 1, 2, 3 e 4). Contudo, a reorganização dos sistemas de assistência e a existência de equipas especializadas com formação específica em trauma (habitualmente designados por sistemas de trauma), são também fundamentais para a melhoria dos indicadores de acompanhamento [13, 14, 15], estando a implementação de sistemas de trauma eficazes fortemente associada à diminuição da mortalidade [16, 17, 18, 19]. Estes sistemas, para além de uma série de factores de carácter organizacional e da formação específica dos profissionais, dependem intrinsecamente da qualidade assistencial em duas fases distintas: a pré-hospitalar e a hospitalar (Sala de Emergência/Trauma, Medicina Intensiva e Cirurgia Ortotraumatológica) [20].

A rapidez e eficácia das equipas de resgate (do tipo da VMER - Viatura Médica de Emergência e Reanimação) e a organização da rede de referência hospitalar e transporte de doentes graves para os centros de trauma de nível I são determinantes na diminuição da mortalidade e de complicações graves [21, 22, 23]. A rapidez e a qualidade da assistência hospitalar ao nível da Sala de Emergência/Trauma (ST) e posteriormente nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), desenvolvida por equipas especializadas e multidisciplinares, são também importantes [24, 25, 26].

Da intervenção na fase pré-hospitalar e na ST, com base nos conceitos da *Golden Hour* desenvolvido por *Cowley* e nos princípios do *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) [27] depende fortemente o sucesso da actuação em trauma, diminuindo a mortalidade e prevenindo ou minimizando as complicações associadas ao choque hemorrágico, ao síndrome de disfunção multiorgânica (MODS) e a outras perturbações fisiológicas [28].

A capacidade de determinar precocemente a gravidade das lesões iniciais e de prever o prognóstico é fundamental [15, 29], permitindo intervenção terapêutica mais eficaz e eficiente e antecipando processos de actuação clínica [13, 15]. O estabelecimento de programas de auditoria e acompanhamento, com base no registo de dados, que permitam a comparação com o trabalho desenvolvido noutros centros, depende também do rigor e homogeneização dos critérios de avaliação iniciais [13, 30, 31].

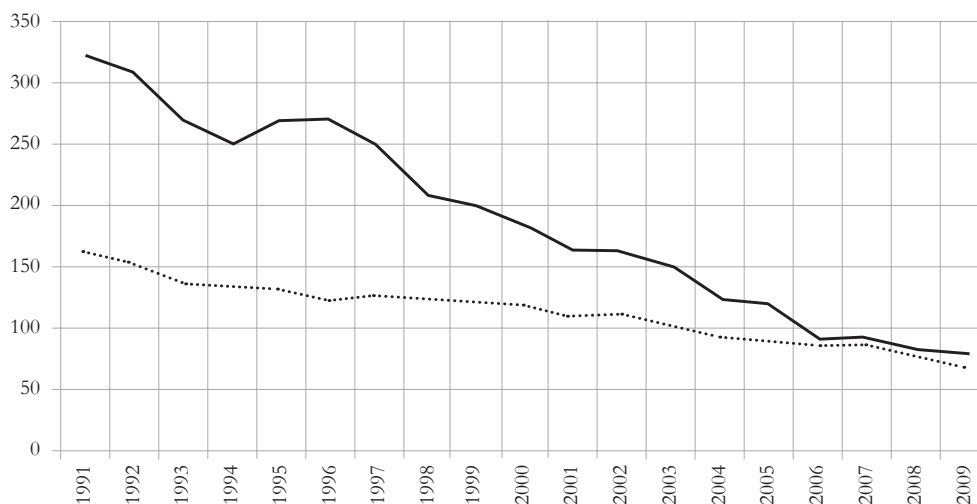


Figura 1 Evolução das vítimas mortais por acidentes rodoviários entre 1991 e 2009. Comparação com a União Europeia (Fonte: Associação Nacional de Segurança Rodoviária). — Portugal Média Europeia

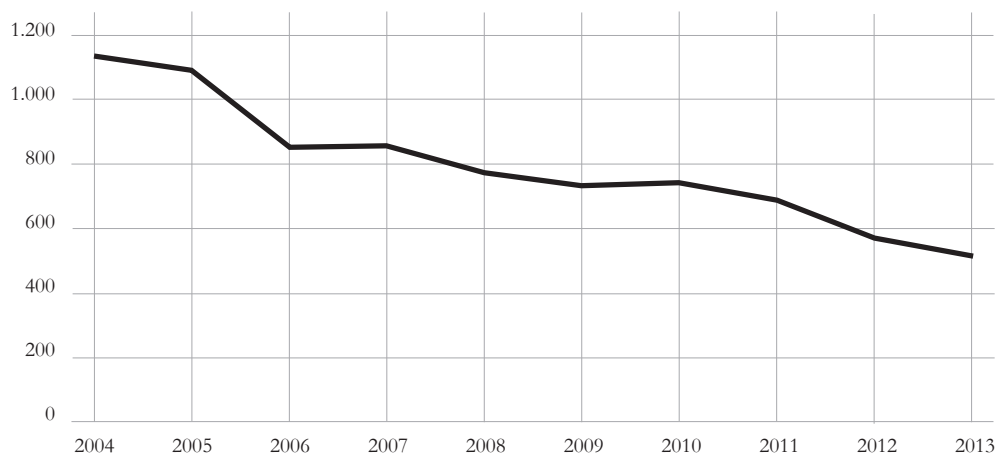


Figura 2 Evolução das vítimas mortais em acidentes de viação em Portugal entre 2004 e 2013 (Fonte: Associação Nacional de Segurança Rodoviária).

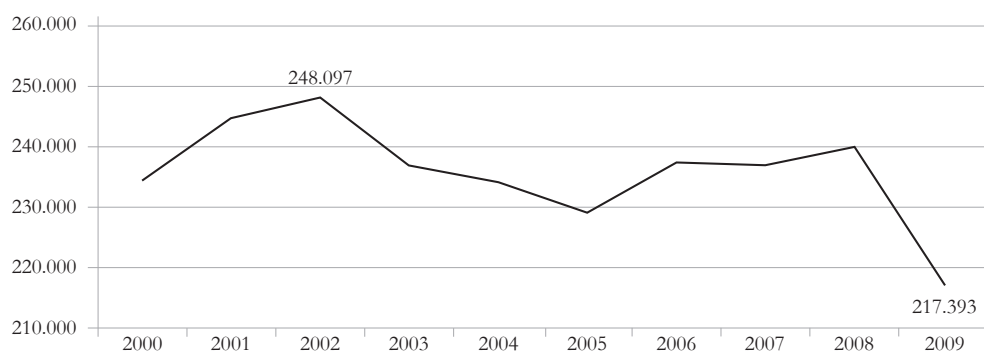


Figura 3 Evolução dos acidentes de trabalho em Portugal entre 2000 e 2009 (Fonte: publicação da União Geral do Trabalhadores)

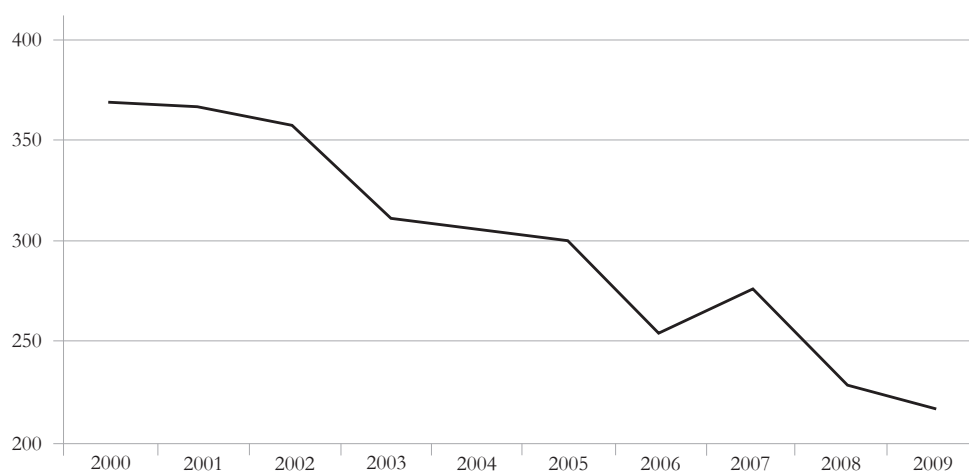


Figura 4 Evolução dos acidentes de trabalho mortais em Portugal entre 2000 e 2009 (Fonte: publicação da União Geral de Trabalhadores).

HISTÓRIA NATURAL E COMPLICAÇÕES NO TRAUMA GRAVE

O prognóstico no trauma grave está associado à interacção de três factores cruciais (Figura 5): trauma (mecanismo e gravidade das lesões iniciais), síndrome de resposta inflamatória sistémica - SIRS (perturbações hemodinâmica e metabólicas associadas) e tratamento.



Figura 5 Factores de prognóstico no Trauma Grave.

Desta interacção resultam as diversas complicações que afectam o funcionamento de órgãos e sistemas, que acabam por condicionar o *outcome*. Este está também muito dependente das variáveis alvo frequentemente usadas na literatura como a síndrome de *distress* respiratório do adulto (ARDS), a insuficiência renal aguda (IRA) e o MODS [32]. Com definições e critérios perfeitamente estabelecidos, estes processos são responsáveis pelo internamento hospitalar mais ou menos prolongado, particularmente nas UCI e pelo *outcome* mais negativo, a morte, sem dúvida a variável mais utilizada para avaliação da intervenção no trauma [32, 33, 34]. Em 1983, *Trunkey* propôs uma distribuição trimodal para a morte no trauma grave (Figura 6): a morte imediata, a morte precoce e a morte tardia. A morte imediata ocorre no local do acidente ou na primeira hora e representa cerca de 50% da mortalidade. A morte precoce ocorre nas primeiras 24h, representando cerca de 30% dos casos. Estão habitualmente associadas a traumatismo crânio-encefálico (TCE) grave, choque hemorrágico e lesão de órgão incompatível com a vida. A morte tardia, que representa cerca de 20% dos casos, resulta de lesões cerebrais secundárias e da falência dos

mecanismos de defesa do hospedeiro ligada ao MODS [35]. A este propósito, em 1995, *Moore e Moore* descreveram um modelo para o desenvolvimento de MODS, caracterizado por uma fase precoce associada à gravidade das lesões, ao choque e a exacerbação do SIRS e uma fase tardia em que o MODS aparece associado a múltiplos eventos tais como procedimentos cirúrgicos e infecções [36]. Mais recentemente, *Gunst M et al*, com base na evolução verificada nos modernos sistemas de assistência em trauma, questionou o modelo trimodal, propondo uma distribuição bimodal da mortalidade (Figura 7) [37].

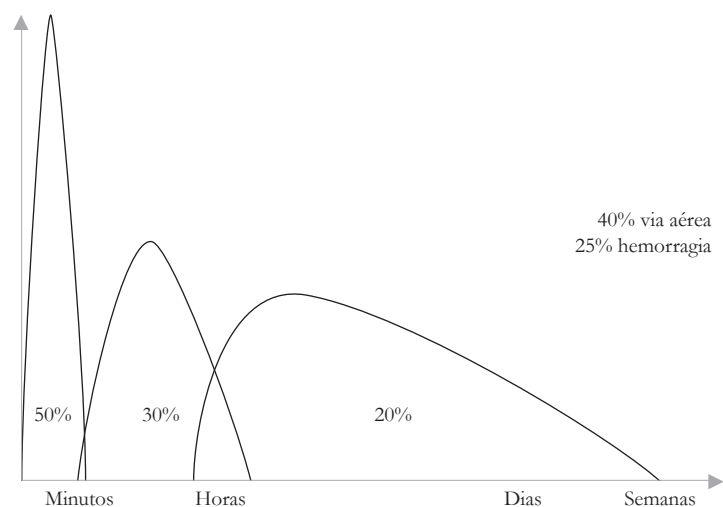


Figura 6 Distribuição trimodal da mortalidade em trauma (Adaptado de Trunkey DD. Trauma. Sci Am 1983;249(2):20-7).

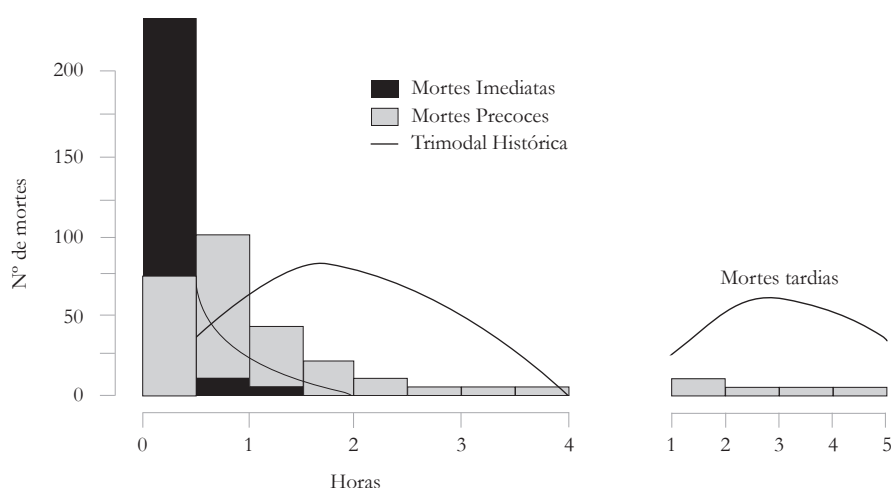


Figura 7 Modelo de distribuição bimodal para a morte em trauma (Adaptado de Mark Gunst et al. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. Proc - Bayl Univ Med Cent. 2010 Oct; 23(4): 349–354.)

AS LESÕES INICIAIS

As lesões iniciais directamente resultantes de mecanismos mais ou menos graves, com atingimento de órgãos e sistemas importantes, são a principal causa de morbilidade e mortalidade primária em trauma [38, 39, 40, 41].

O **traumatismo crâneo-encefálico** é um dos principais factores que influenciam o prognóstico em trauma. Esta influência no prognóstico depende não só do tipo e gravidade das lesões intra-cranianas primárias [42], mas também dos períodos mais ou menos longos de hipoxia cerebral secundária a que estes doentes estão sujeitos [43, 44]. Pela sua importância como factor de prognóstico, as lesões cerebrais exigem uma abordagem rápida e eficaz, respeitando a metodologia do ATLS, mas também uma actuação diagnóstica e terapêutica emergente, com base em protocolos de diagnóstico, transporte e tratamento eficazes que permitam a minimização dos efeitos destas lesões [45, 46, 47].

Para além do TCE, o atingimento lesional de órgãos e sistemas importantes na região torácica e abdomino-pélvica, envolvendo por vezes os grandes vasos (particularmente nos traumatismos penetrantes) é fonte de significativa morbilidade e mortalidade em trauma.

O **trauma torácico** grave é referido na literatura como factor de prognóstico importante [48]. A presença de lesão parenquimatosa pulmonar associada a hemo e/ou pneumotorax mais ou menos grave, associado a falência respiratória (*acute lung injury* - ALI ou ARDS), é referida na literatura como factor de mau prognóstico, pela diminuição da eficácia das trocas gasosas e consequente hipoxia cerebral e periférica, exigindo frequentemente assistência ventilatória [49, 50]. Para além dos efeitos na mecânica ventilatória, as lesões torácicas graves são também apontadas na literatura com factor de mau prognóstico, pelo condicionamento que induzem no tratamento das lesões musculo-esqueléticas, em particular das fracturas nos ossos longos [51]. O trauma torácico grave surge, por vezes, associado a lesões de grandes vasos e cardíacas, com efeitos circulatórios responsáveis por toracotomias, laparotomias ou embolizações com carácter emergente [52, 53].

O **trauma abdominal** é outro importante factor que exige por vezes uma actuação terapêutica emergente [54, 55]. Esta importância resulta da forte associação com o choque hemorrágico secundário a lesão visceral grave, com efeitos hemodinâmicos significativos, mas também do efeito compressivo compartimental resultante da hemorragia, condicionando hipoxia e aumento da necrose tecidual [56].

As lesões que envolvem o **aparelho musculo-esquelético** são muito frequentes e por vezes determinantes do prognóstico, pela sua multiplicidade e gravidade, e por condicionarem efeitos sistémicos importantes [57, 58]. As que envolvem o anel pélvico, pelo efeito hipovolémico significativo que induzem são verdadeiras emergências [59]. As fracturas expostas e dos ossos longos também influenciam o prognóstico, pela sua associação com a ocorrência de ARDS [60], mas também pelo efeito adicional que o seu tratamento provoca, sobre a resposta inflamatória sistémica [51]. Também a lesão muscular directa resultante de fracturas e esfacelos, assim como a indirecta, associada a síndromes do compartimento, com lesões de isquemia/reperusão (tão frequentes no trauma grave), são factores que afectam o prognóstico, particularmente quando associados a rabdomiólise [61, 62, 63], exacerbação do SIRS [64] e desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

O **choque hemorrágico** directamente associado às lesões iniciais é uma das principais causas de morte no trauma grave. A depleção de volume resultante de lesão parenquimatosa, musculo-esquelética ou de grandes vasos, conduzindo ao choque por hipovolémia grave, é a principal responsável pela paragem cardio-respiratória no local do acidente ou na ST [65]. Para além dos efeitos hemodinâmicos, recentemente foi-lhe atribuído um efeito ao nível da microcirculação, semelhante ao já descrito para o choque séptico, que poderá contribuir para a disfunção orgânica (MODS) [66]. Por vezes de difícil identificação pelos mecanismos compensatórios que envolve, representa ainda um desafio em termos de diagnóstico e tratamento [67, 68, 69].

Associadas ao choque surgem por vezes outras perturbações precoces como a **hipotermia**, a **acidose láctica** e a **coagulopatia**, descritas na literatura como factores de mau prognóstico em trauma. A hipotermia está associada à hipovolémia, mas também à reposição massiva de fluídos e às condições ambientais [70]. A acidose láctica, neste contexto, aparece como consequência da hipoxia tecidual resultante da baixa volémia com incremento da via anaeróbica [71, 72]. A coagulopatia surge no trauma de forma aguda, associada à hipovolémia por activação da proteína C, mas também por hemodiluição [73, 74, 75]. Está relacionada com prognóstico negativo [76] e apresenta mecanismos de associação com as lesões iniciais, o choque e a resposta inflamatória sistémica (SIRS) não totalmente esclarecidos [77].

Pela sua natureza e implicações metabólicas e hemodinâmicas, estas perturbações desempenham um papel determinante no prognóstico destes doentes e estão directamente relacionadas com a mortalidade secundária. Quando associadas são particularmente letais, pelo que foram designadas por *Rotondo e colaboradores* como a tríade mortal [78].

Para além das lesões iniciais (particularmente o TCE grave e as lesões de órgãos incompatíveis com a vida) e do choque hipovolémico grave com exsanguinação, a resposta inflamatória sistémica (SIRS) associada ao trauma e às perturbações hemodinâmicas e metabólicas já referidas, é outro factor de elevada importância para o prognóstico no trauma grave, pelo papel determinante na evolução para MODS e na morte tardia.

FISIOPATOLOGIA DO TRAUMA GRAVE

A Resposta Inflamatória Sistémica

Após um traumatismo, as forças mecânicas induzem directa ou indirectamente lesão de órgãos e tecidos. As lacerações e contusões associadas, contribuem para a hipoxia e hipotensão, induzindo uma resposta de defesa do hospedeiro a nível local e sistémico. Os objectivos desta resposta são a preservação da integridade imunitária e a promoção dos mecanismos de reparação tecidular [64, 79, 80].

A resposta inflamatória sistémica, que para além do trauma pode encontrar-se após infecção, queimadura grave, pancreatite e cirurgia *major*, entre outras, foi definida em 1991, através de um consenso entre a *American Society of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* [81]. Segundo essa definição para o seu diagnóstico devem observar-se pelo menos dois dos critérios clínicos descritos na Tabela 1.

Frequência cardíaca	> 90 ppm
Frequência respiratória	> 20 cpm ou hiperventilação com diminuição da PaCO ₂ abaixo dos 32mmHg
Temperatura corporal	> 38 °C ou < 36 °C
Número de leucócitos	>12000/mm ³ ou <4000/mm ³ ou neutrófilos imaturos ≥ 10% do total de leucócitos

Tabela 1 Critérios de SIRS.

A resposta inflamatória sistémica inclui uma cascata complexa de acontecimentos associados à fisiopatologia do trauma, nomeadamente a activação do sistema imunitário, a secreção de citocinas, a activação dos sistemas do complemento e da coagulação, a secreção de proteínas da fase aguda, a libertação mediadores neuroendócrinos e ainda a acumulação de células imunocompetentes no local da lesão (Figura 8) [79, 82, 83].

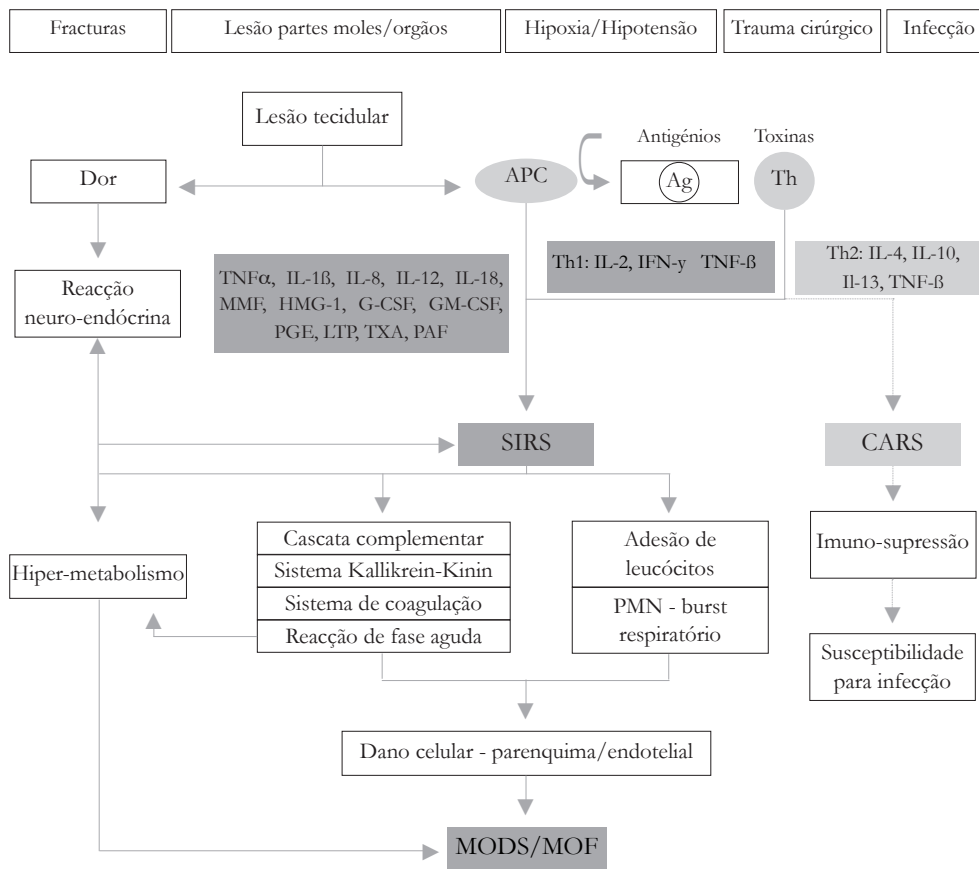


Figura 8 Fisiopatologia da resposta do hospedeiro ao trauma (Adaptado de Marius Keel, Otmar Trentz, *Pathophysiology of polytrauma. Injury* (2005)36,691-709).

Antigen Presenting Cells (APC), T-Helper cells (Th), SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome), PMN (Polymorphonuclear Neutrophils), MODS (Multiple Organ Distress Syndrome), MOF (Multiple Organ Failure).

A lesão tecidual local é responsável pela ruptura das membranas celulares que, através da acção da Fosfolipase A, vai conduzir à produção de Acido Araquidónico, degradado posteriormente em prostaglandinas e tromboxanos. Para além da produção de metabolitos do Acido Araquidónico, a lesão local induz também a libertação de histamina e cininas que contribuem para o aumento da permeabilidade capilar, edema tecidual e infiltração de células imunitárias: neutrófilos e monócitos/macrófagos [83, 84].

Para além do efeito já referido, existe também a nível local uma activação de defesa do hospedeiro, que envolve a resposta imunitária inata pela activação de células imunitárias e secreção de mediadores [85, 86]. Esta defesa imunitária local constitui, após a ruptura da barreira epitelial, o primeiro mecanismo de promoção da homeostase, com protecção contra micro-organismos e início dos processos de reparação tecidual [83, 87]. Nos processos

traumáticos ligeiros os mecanismos descritos são suficientes para o restabelecimento da homeostasia. Contudo nas lesões graves, os mediadores locais extravasam para a circulação periférica, promovendo e amplificando a resposta inflamatória sistémica. Isto resulta da activação do sistema imunitário e da libertação sistémica de citocinas pró e anti-inflamatórias, das quais depende a activação e migração de células imunitárias (com importante participação dos neutrófilos) para o local da lesão [80,83,86,87]. Do equilíbrio entre as respostas imunitárias pró (SIRS) e anti-inflamatória (*compensatory anti-Inflammatory response syndrome* - *CARS*) vai depender o restabelecimento da integridade do hospedeiro. O excesso de resposta pode conduzir a uma paralisia imunitária, com descontrolo dos acontecimentos sistémicos, resultando em aumento da permeabilidade e edema, lesão endotelial, acumulação de leucócitos e translocação de endotoxinas, aumento da susceptibilidade às infecções, disfunção da micro-circulação, coagulação intra-vascular disseminada (CID) e finalmente lesão parenquimatosa e MODS [88, 89, 90]. Todo este processo de resposta ao trauma (*first hit*) pode ser agravado por múltiplos acontecimentos (*second hit*), tais como infecções bacterianas, processos de isquemia/reperfusão e intervenções cirúrgicas [36, 64, 87].

Contudo a forma como o SIRS (uma resposta fisiológica a lesão grave) evolui para MODS não é consensual. O processo exposto anteriormente tem como base a teoria proposta por Bone RC em 1996 [88] e a já referida teoria proposta por Moore and Moore em 1995 [36], dando ênfase ao carácter sequencial do processo SIRS-MODS (Figura 9).

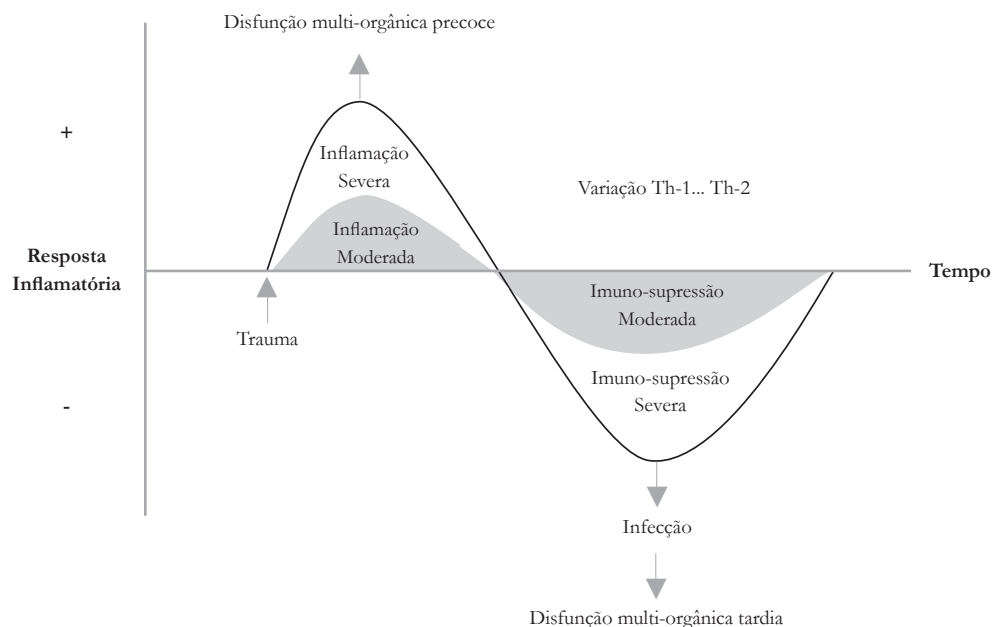


Figura 9 Resposta imune após trauma.

Segundo *Bone RC* podemos encontrar 5 estádios de resposta. No primeiro, verifica-se uma resposta localizada, com libertação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, eicosanóides, factor activador das plaquetas, entre outros) que limitam a lesão e promovem a reparação. Para controlar um eventual efeito excessivo desta acção, surge de imediato uma libertação de mediadores anti-inflamatórios (interleucina 4: IL-4, interleucina-10: IL-10, interleucina-11: IL-11, receptor solúvel do factor de necrose tumoral- sTNF R e antagonista de receptor de interleucina 1- IL-1Ra). Com uma noxa ligeira e um hospedeiro saudável, este processo é autolimitado, evoluindo para a resolução. No estadio 2, verifica-se o extravasamento sistémico dos mediadores locais, em que os mediadores pró-inflamatórios promovem o recrutamento de neutrófilos, linfócitos, plaquetas e factores de coagulação para o local da lesão e estimulam a resposta anti-inflamatória compensatória, contribuindo para o restabelecimento da homeostase. O estadio 3 acontece quando existe um descontrolo da resposta inflamatória, com exacerbação do SIRS, instalação de choque e desenvolvimento de MODS. Esta evolução está associada a múltiplas alterações fisiopatológicas: disfunção endotelial, com aumento da permeabilidade vascular, transudação e edema; agregação plaquetária na microcirculação, com perturbações do fluxo (isquemia-reperfusão) e indução das *heat-shock proteins* (HSP); activação da coagulação e inibição da via da proteína S, com vasodilatação e agravamento da distribuição de fluxo. O estadio 4 surge nos doentes que sobrevivem ao SIRS inicial, sem evolução para choque e que desenvolvem uma resposta anti-inflamatória significativa (CARS). Surge por disfunção monocitária, diminuição da proliferação e actividade dos linfócitos T, diminuição da activação macrofágica e redução de citocinas pró-inflamatórias. Esta fase, conhecida como imunoparalisia, explica a susceptibilidade às infecções nosocomiais após trauma grave. O estadio 5 ou de dissonância imunológica pode resultar de um estado prolongado de hiper-inflamação ou de imunossupressão, mas também de uma alternância de períodos de hiper-inflamação e imunossupressão. Para estes estados contribuem fortemente os níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios [88].

Nem sempre este carácter sequencial e/ou alternante entre um estado de hiper-inflamação e outro de imunoparalisia tem acompanhado a base das propostas de mecanismos fisiopatológicos no trauma.

A *Gut Hypothesis*, proposta por *Saadia R* em 1995 [91], atribui à translocação bacteriana, através da barreira formada pela mucosa intestinal, uma ação determinante que, associada à produção de citocinas (interleucina - 6 - IL - 6 e factor de necrose tumoral alfa - TNF α), terá um papel primordial no desenvolvimento de MODS [91, 92, 93].

A hipótese macrofágica ou da tempestade citocínica, propõe que o SIRS é uma resposta adaptativa a diversas lesões graves e que a disfunção orgânica surge por produção descontrolada de citocinas e outros mediadores pelos macrófagos [94].

A teoria do microambiente ou da lesão tecidual mediada pelos neutrófilos, salienta o papel central destes elementos celulares na resposta imunitária, com total responsabilidade na evolução SIRS-MODS [95].

Mais recentemente *Xiao W et al* propuseram um novo paradigma para a resposta inflamatória ao trauma, com base numa tempestade genómica, associada ao aumento da expressão de genes em doentes graves. Estes autores sugerem que importantes alterações na expressão genómica dos genes leucocitários, acontecem nas primeiras 12 horas após trauma, sendo mantidas por dias ou semanas. Esta resposta precoce ocorre simultaneamente para os genes envolvidos nas respostas imunes inata e adaptativa. Referem ainda que quanto mais longa e elevada é a magnitude dessas alterações, mais marcada é a desregulação imunitária e mais provável é a evolução para complicações graves. Segundo estes autores, as fases pró e anti-inflamatórias ocorrem em simultâneo e não sequencialmente e o fenótipo da imunossupressão induzida pelo trauma pode não estar totalmente manifestado até alguns dias após a lesão inicial [96].

Os Mediadores Inflamatórios

Como referido anteriormente, a activação do sistema imunológico após diversas noxas, em que se inclui o trauma, desencadeia uma série de processos. Estes podem evoluir de duas formas: para a resolução e manutenção da homeostasia de órgãos e sistemas ou para a desregulação, com evolução para MODS e eventualmente morte. A fisiopatologia deste processo SIRS-MODS é extremamente complexa e fortemente dependente de uma rede de mediadores, em que as citocinas pró e anti-inflamatórias e as moléculas de adesão são determinantes [79, 83, 84, 87]. As citocinas são constituídas por um extenso grupo de proteínas que actuam como mensageiros intercelulares de forma autocrina, paracrina e endócrina, sendo fundamentais na resposta imunitária [84, 97]. São secretadas por diversos elementos celulares, nomeadamente macrófagos, monócitos, linfócitos, células endoteliais, fibroblastos e células musculares lisas. Os mecanismos de actuação são diversificados, com particular destaque para o pleiotropismo (actuam sobre diversos alvos), mas também antagonismo, sinergia e redundância. Ao participarem muito precocemente na resposta inflamatória de uma série de noxas, incluindo o trauma, são marcadores importantes de SIRS e desempenham um papel fundamental em todo o processo SIRS-MODS [84, 97, 98].

Na fase pró-inflamatória diversos mediadores apresentam participação activa: $\text{TNF}\alpha$, interleucina-1 beta ($\text{IL-1}\beta$), IL-6 , interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12), interleucina 18 (IL-18), interferão gama ($\text{IFN}\gamma$), proteína de alta mobilidade B-1 (HMGB-1), factor de estimulação de colónias de granulócito (G-CSF) e factor de estimulação de colónias de granulócito-macrófago (GM-CSF). São mediadores anti-inflamatórios activos: IL-1Ra , IL-4 , IL-10 , IL-6 , IL-11 , interleucina-13 (IL-13), receptor-I solúvel do TNF (sTNF-RI) e receptor-II solúvel do TNF (sTNF-RII). As citocinas pró-inflamatórias mais citadas na literatura, por participarem na resposta inflamatória associada ao trauma são: o $\text{TNF}\alpha$, a $\text{IL-1}\beta$, a IL-6 e a IL-8 [98, 99, 100, 101].

O **TNF** é um mediador pró-inflamatório importante no desenvolvimento do SIRS. Existem duas formas distintas, com efeitos muito semelhantes: a alfa (mais envolvida nas reacções inflamatórias) e a beta (sintetizada apenas pelos linfócitos) [102]. O $\text{TNF}\alpha$ tem um papel primordial na resposta inflamatória após o trauma, sendo secretado maioritariamente por monocitos e macrófagos. Em múltiplas situações de *stress* fisiológico, como hemorragia, hipotermia e isquemia/reperfusão, na presença de endotoxinas e após ativação do complemento também é secretado por linfócitos T, células de *Kupffer*, macrófagos, células endoteliais e células gliais [84, 103]. Apresenta uma semivida entre 15-20 minutos e é eliminado da circulação pela ligação ao factor de necrose tumoral alfa asolúvel ($\text{sTNF}\alpha$) e às proteínas de ligação naturais do $\text{TNF}\alpha$. A sua libertação é estimulada pela interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2) e IL-12 , $\text{IFN}\gamma$, factor de agregação das plaquetas (PAF), factor do complemento 5 (C5), endotoxinas e por si mesmo e é frenada por IL-4 , IL-10 , IL-13 , $\text{TNF}\alpha$, cortisol e por agentes que aumentam intracelularmente a adenosina difosfato (ADP) [84, 98]. A sua actuação e os seus efeitos dependem da ligação aos receptores de membrana TNF-RI e TNF-RII . Os TNF-RI estão mais ligados ao ciclo de vida celular (apoptose) e os TNF-RII estão mais associados à activação e proliferação de células imunes como as *Natural Killer* (NK) e macrófagos/monocitos, embora também contribuam para a actuação ao nível do endotélio [97, 104]. Os principais efeitos da sua libertação são a promoção da síntese de óxido nítrico (NO) e a activação da via do ácido araquidónico, culminando na produção de tromboxano A2 (Tx A2) e prostaglandinas E2 (Pg E2). Também participa activamente na indução de selectina E, PAF e de molécula de adesão intercelular (ICAM), mediando a migração de neutrófilos para os tecidos e o aumento da permeabilidade e procoagulabilidade das células endoteliais [84, 97, 103].

A **$\text{IL-1}\beta$** (designada habitualmente por IL-1) faz parte de um grupo de polipeptídeos a que pertencem, igualmente, a interleucina 1 alfa ($\text{IL-1}\alpha$) e o IL-1ra e que são produzidos principalmente pelos macrófagos/monócitos, mas também pelas células endoteliais. A sua

acção é induzida por isquemia, hemorragia, sépsis e presença de endotoxinas bacterianas, bem como por macrófagos activados e células endoteliais activadas [105]. Com uma semivida de cerca de 6 minutos, apresenta um processo de secreção ainda não totalmente esclarecido e é produzida como uma pró-hormona, sendo posteriormente convertida pela caspase-1 na forma activa [106]. Os efeitos da IL-1 β , da IL-1 α e do IL-1ra (actua apenas como antagonista) são mediados através da ligação ao receptor I da interleucina (IL-RI). Estes efeitos produzem uma acção biológica semelhante à do factor de necrose tumoral (TNF), actuando em sinergia com este, e levando ao aparecimento de febre e hipotensão, aumento da hipocoagulabilidade, aumento da permeabilidade vascular, aumento dos níveis de moléculas de adesão no endotélio na fase de quimiotaxia (activação e transmigração) de neutrófilos e macrófagos e participando na indução da libertação de TNF α , IL-6, IL-8, PAF, eicosanoides, ciclo-oxigenase e síntese de NO [84, 98, 107].

A **IL-6** é o mediador inflamatório mais utilizado na literatura como marcador de gravidade da resposta inflamatória, sendo induzida pela presença de lipopolissacaridase (LPS), IL-1 e TNF α [84, 98]. No trauma, tem importante relação com a gravidade inicial, assim como com a gravidade do SIRS e com o desenvolvimento de ARDS e MODS [108, 109, 110]. É produzida por diferentes tipos de células - monócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, células T, células B e células musculares lisas - e surge precocemente em circulação (1-4 horas), mantendo-se durante semanas [84, 111]. Após libertação liga-se ao seu receptor (IL-6 R), que directamente não tem efeito na transdução da cadeia citoplasmática, mas o complexo IL-6-receptor, após recrutamento de duas moléculas de glicoproteína 130, induz a activação da via *Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT) ou da cascata *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), de forma a promover a expressão posterior dos genes alvo [112]. Depois de libertada exerce múltiplas acções fundamentais na resposta inflamatória: contribui de forma importante na mediação da fase aguda da resposta hepática, pela estimulação da produção de proteína C reactiva, pro-calcitonina, fibrinogénio, α 1-antitripsina e factores do complemento, regula o crescimento e diferenciação dos linfócitos, activa as NK e neutrófilos, inibindo também a sua apoptose e tem um papel regulador importante na resposta pró-inflamatória ao induzir a libertação de sTNFR e IL-1ra e ao regular a resposta anti-inflamatória [113, 114].

A **IL-8** é uma citocina pró-inflamatória, que pertence à família das quimiocinas designadas por Chemokine C-X-C motif Ligand 8 (CXCL8) e constitui o mais potente quimiotáctico endógeno. As CXCL8 são os controladores de tráfico das células imunes, as principais efectoras do sistema imune [115]. A secreção de IL-8 é induzida por IL-1, TNF α , factor do complemento 5a (C5a), produtos microbianos, hipoxia, hiperóxia e reperfusão e é

atenuada pelos interferões. Aparece em circulação de forma precoce após trauma e pode permanecer por semanas [116]. Pertence ao grupo das quimiocinas indutíveis, actuando como um potente factor angiogénico e quimiotáctico para neutrófilos, linfócitos, monócitos, células endoteliais e fibroblastos [117]. Em associação com a IL-6 e o TNF α é responsável pela regulação das moléculas de adesão, ao nível das células endoteliais [118].

O TNF- α , a IL-1, a IL-6, a IL-8 e, também, a IL-12 e o IFN γ , são provavelmente as citocinas pró-inflamatórias mais estudadas no trauma [84]. Como já referido, a IL-6 apresenta uma dualidade de actuação na resposta inflamatória, ao participar decisivamente na fase pró-inflamatória, mas também na anti-inflamatória.

A citocina anti-inflamatória mais estudada em trauma é a IL-10, parecendo associar-se a gravidade e resultado [109, 119]. Desempenha um papel importante na fase anti-inflamatória, sendo reconhecida como mediador associado a CARS. Trata-se de uma proteína principalmente sintetizada pelos linfócitos T, mas também pelos linfócitos B, monócitos e macrófagos. A sua libertação é induzida pelo TNF α . Tem uma potente acção anti-inflamatória que está ligada à inibição da libertação de TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF e IFN γ . É responsável pela inibição dos radicais livres e de NO, da expressão da classe II de *human leukocyte antigens* (HLA) pelos monócitos e da proliferação de células T *helper cell* 1 (Th1) que sintetizam IL-2, IL-3, interferon delta (IFN δ) e factor de necrose tumoral beta (TNF β) [103, 120].

As Moléculas de Adesão

Neste complexo processo de regulação da resposta inflamatória associada ao trauma, a participação das **moléculas de adesão** não é de menosprezar pela importância que têm no processo de adesão dos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) ao endotélio. Este passo é decisivo para a migração e participação destes no processo de necrose celular, que conduz à lesão parenquimatosa e disfunção orgânica progressivas, base da teoria do micro-ambiente ou da lesão mediada pelos neutrófilos [95, 121]. Este grupo molecular é formado pelas moléculas de adesão dos leucócitos (L-selectina, molécula de adesão leucocitária-1 - LAM-1), pelas moléculas de adesão endotelial (E-selectinas, molécula de adesão endotélio-leucócito-1 (ELAM-1) e P-selectina), pelas moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão intercelular 1 solúvel (sICAM-1), e pelas moléculas de adesão vascular (molécula de adesão da célula vascular-1 - VCAM-1- e molécula de adesão da célula vascular-1 solúvel- sVCAM-1). A interacção leucócito-endotélio, é dependente de três importantes processos, mediados por grupos de moléculas de adesão. A fase transitória de rolamento

caracteriza-se por diminuição do fluxo de PMN e aumento das forças de cisalhamento, sendo regulada pelas selectinas do neutrófilo (P-selectina e E-selectina) e, após activação destes, pela s-L-selectina [122, 123]. Na fase de adesão, os PMN são anexados ao endotélio através de um forte e estável complexo célula-célula, mediado pelas integrinas *cluster differentiation* 18 (CD18)/*cluster differentiation* 11 a (CD11a) (molécula associada à função leucocitária-1 - LFA-1), CD18/ *cluster differentiation* 11 b (CD11b) (antigénio macrofágico - 1 - MAC-1) e CD18/ *cluster differentiation* 11 c (CD11c). Na última fase (diapedese), os PMN migram para o local de lesão, onde vão exercer a sua acção, integrada na resposta inflamatória de defesa, mediada pelas imunoglobulinas, particularmente o ICAM-1. Este atinge uma activação máxima cerca de 8h após a resposta e a sua produção está dependente de TNF α , IL-1 β e endotoxinas [124, 125].

OUTROS PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS

A resposta de defesa à agressão que o trauma determina, envolve outros mecanismos fisiopatológicos, intimamente ligados às respostas inflamatórias locais e sistémica [126, 127], como as **alterações neuro-endócrinas** e metabólicas e a resposta ao *stress* do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HHA). A intensidade e duração da resposta ao *stress* do eixo HHA, descrita na literatura há vários anos, dependem da gravidade do trauma [128]. A activação do eixo HHA, a nível central e periférico, está associada a múltiplos factores encontrados no trauma grave: dor, medo, mediadores pró-inflamatórios intracranianos (por produção local ou por passagem através barreira hemato-encefálica no TCE grave) e hipovolémia grave [127, 129, 130]. A resposta neuroendócrina ao *stress*, tem como principal objectivo criar condições para a protecção da perfusão dos órgãos vitais, através da produção de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), endorfinas e hormona antidiurética (ADH) pela hipófise, corticosteróides e epinefrina pelas supra-renais, renina (angiotensina I e II) pelo rim e catecolaminas pelo sistema nervoso simpático [79]. A produção destas hormonas será também responsável pelo aumento das frequências cardíaca e pulmonar, pela febre e pela leucocitose encontradas no SIRS, e ainda por efeitos metabólicos importantes que se reflectem no metabolismo da glicose, resultando em hiperglicemia (e aumento intracelular de glicose). A oxidação da glicose (e sua transformação em ácido láctico) contribui para a elevação dos lactatos e no processo inflamatório contribui para a limitação das células mononucleares com supressão da formação de anti-corpos [79, 127].

O conjunto de reacções da **cascata do complemento** participa muito precocemente na resposta ao trauma [131, 132]. Sendo activado por três vias - clássica, alternativa e lectinas -

[133, 134], o complemento desempenha um papel crucial na resposta de defesa inata. Os factores do complemento C3b (C3b) e C4b são opsoninas envolvidas na fagocitose de detritos celulares e bactérias. Os factores do complemento C3a (C3a), C4a e C5a são anafilotoxinas com efeito quimiotáctico para os leucócitos (PMN, monócitos e macrófagos) que participam na desgranulação dos mastócitos e basófilos, com libertação de mediadores vasoactivos. Actuam também ao nível da célula muscular lisa, contribuindo para o aumento da permeabilidade vascular e como mediadores da resposta hepática da fase aguda. O factor do complemento C5b9 (C5b9 ou *Membrane Attack Complex* - MAC) participa na apoptose e lise celular de células parenquimatosas e bactérias [134]. Estudos clínicos e experimentais demonstraram que a activação do complemento ocorre de forma local e sistémica após trauma e que a resposta inflamatória daí resultante leva à produção de radicais livres de oxigénio, metabolitos do ácido araquidónico e citocinas [135, 136].

Os **padrões moleculares associados a patógenos** (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMPs) são um grupo de moléculas inflamatórias de origem microbiana, com características de padrão molecular reconhecidas pelo sistema imune inato como estranhas [137]. As alarminas são o equivalente às PAMPs e correspondem a todos os sinais endógenos de perigo não associados a patógenos, produzidos e associados à lesão tecidual por morte celular não programada (como na destruição celular associada ao trauma grave) ou então produzidos e libertados por células do sistema imunitário: HSP, anexinas, defensinas e marcadores de lesão tecidual como a proteína s100 e a HMGB-1 [138, 139]. Este conjunto de moléculas foi recentemente designado por padrões moleculares associados a lesão (*damage-associated molecular patterns* - DAMPs), representando uma superfamília de sinais de alarme associados ao trauma em função da lesão (alarminas) ou como PAMPs nas situações infecciosas [139]. PAMPs, LPS, ácido ribonucleico (RNA) viral e peptídeos glicanos bacterianos, alarminas (HMGB-1), HSP, radicais livres de oxigénio, citocinas e quimiocinas são activadores endógenos das designadas células apresentadoras de antígenos (APCs). As APCs são fundamentais para a activação da resposta inflamatória com participação intrínseca do complemento, células T (*Cluster Differentiation* 4+ - CD4+ - e *Cluster Differentiation* 8+ - CD8+), neutrófilos, monócitos, macrófagos, NK e células dendríticas [139]. Na fase inicial do trauma grave, estas alarminas resultam da destruição e necrose celular que conduzem à libertação de factores importantes como a HMGB-1 e antígenos sequestrados. Numa fase mais tardia, podem resultar da exposição a moléculas de origem microbiana [138, 140]. A detecção das alarminas por parte dos receptores das células do sistema imune, vai desencadear todo o processo de resposta inflamatória, quimiotaxia, activação da defesa antimicrobiana e resposta imunitária adaptativa [141].

As **células imunitárias** - leucócitos, células dendríticas e NK - desempenham um papel primordial na resposta celular imune após o trauma [142]. Os PMN que representam 50-60% dos leucócitos circulantes, desempenham o papel principal na resposta inflamatória precoce ao trauma [123, 143]. Os neutrófilos são recrutados da circulação para o local da lesão muito precocemente (primeiros 10 minutos), por acção de moléculas quimiotáticas designadas por quimiocinas, particularmente pela IL-8 (o quimiotático endógeno mais potente, regulador da circulação dos principais efectores do sistema imune - as células imunitárias) e pelas anafilotoxinas do complemento [144, 145, 146]. Para além do importante efeito na resposta de defesa de desbridamento dos tecidos necrosados no local da lesão, os PMN contribuem para a activação de moléculas como $\text{TNF}\alpha$, IL-8, PAF, anafilotoxina C5a, e GM-CSF [143]. A activação e aumento destes mediadores contribuem para a exacerbação do processo inflamatório, mas também para o decisivo processo de *priming* (preparação e activação dos PMN circulantes), fundamental na fisiopatologia do SIRS-MODS [123]. Após este processo de preparação, os PMN mediados e regulados pelas moléculas de adesão dos leucócitos (L-selectina, LAM-1), pelas moléculas de adesão endotelial (E-selectinas, ELAM-1 e P-selectina), pelas moléculas de adesão intercelular (ICAM-1 e sICAM-1) e pelas moléculas de adesão vascular (VACM-1 e sVCAM-1), aderem ao endotélio, migram para os tecidos (diapedese) e desgranulam. Aqui, participam no processo oxidativo, que conduz à libertação de espécies reactivas de oxigénio (ROS), radicais livres de oxigénio, mieloperoxidase, proteases neutras, NO, leucotríneos e PAF, e ainda de $\text{TNF}\alpha$ e IL-8 [79, 86, 123, 147]. Estas acções, ao nível do local de lesão, mas também a nível sistémico, conduzem a uma exagerada resposta inflamatória, atribuindo aos PMN um papel decisivo na lesão parenquimatosa e no aparecimento de complicações graves após trauma, nomeadamente ARDS e MODS [86, 148].

As **lesões de isquemia-reperfusão** estão associadas a diversas situações clínicas, incluindo o trauma [79]. Após trauma grave, algumas dessas lesões ocorrem concomitantemente com choque hemorrágico, paragem cardíaca, lesões vasculares, síndromes de compartimento, contusões e lacerações tecidulares. Estes processos contribuem fortemente para os efeitos negativos associados à isquemia-reperfusão [97, 149], semelhantes aos do SIRS, podendo culminar em lesão e morte celular [150]. Na verdade, este processo sequencial de hipoxemia celular, com incremento da via anaeróbica, aumento do consumo e degradação do trifosfato de adenosina (ATP), interferência na permeabilidade da membrana celular e posterior ruptura por edema, associado ao aumento de sódio e à activação de fosfolipase e protease por alterações do cálcio citosólico, pode ser também um dos causadores de importante lesão celular [79, 151]. A fase de reperfusão é ainda mais deletéria para a função orgânica [152]. Nesta fase, o excesso de oxigénio induz uma série de reacções que culminam na produção de ROS, responsáveis pela peroxidação das membranas e consequente necrose celular

(com libertação sérica de *creatine kinase* - CK e mioglobina - MIO) e também por um efeito inflamatório importante que contribui para a lesão celular e tecidual, pela indução de citocinas, quimiocinas, HSP, moléculas de adesão (P-selectina, ICAM-1) e HMGB-1 [150, 151, 153]. A activação e acumulação de neutrófilos no local da lesão, mas também em órgãos distantes como o rim, pulmão e fígado, e a activação das três vias do complemento, contribuem para lesão tecidual e disfunção orgânica [152, 154].

Recentemente a **imunidade adaptativa** foi envolvida no processo de resposta ao trauma, pela acção das células T e de um “anticorpo natural”, uma imunoglobulina que aparece em circulação independentemente da exposição a antígenos externos [87, 155]. A produção deste anticorpo depende essencialmente de uma subpopulação de *cluster differentiation* 5+ (CD5+) (células B) [156], estando a sua activação dependente do complemento [157]. As células T activadas e os anticorpos naturais contribuem para a hiperinflamação, seguida de imunossupressão. Esta é caracterizada por diminuição da imunidade mediada pelas células T, atenuação da expressão do antígeno leucocitário humano-DR (*Human Leukocyte Antigen*-DR- HLA-DR) nos monócitos e supressão das NK, com aumento da susceptibilidade para processos infecciosos e disfunção orgânica [87].

O aumento da segurança rodoviária e o incremento da eficácia do sistema de emergência/urgência contribuíram para o aumento do número de sobreviventes entre as vítimas de trauma grave (*first hit*). Estes doentes apresentam lesões tecidulares significativas e perturbações hemodinâmicas, ambos promotores da resposta inflamatória sistémica que, se exagerada e descontrolada, pode precipitar a disfunção orgânica e o MODS (*one hit model*) [158]. Para além disso, uma parte significativa destes doentes apresenta lesões de órgãos e musculoesqueléticas, que beneficiam de tratamento cirúrgico emergente ou urgente (primeiras 24 horas) [159]. Nos doentes estáveis, o tratamento cirúrgico definitivo não agrava o *outcome*. Nas situações *life-saving*, como no TCE grave e nas lesões de grandes vasos, a cirurgia emergente é inevitável. Contudo, nos últimos 20 anos, diversos trabalhos publicados salientam que, num outro grupo de doentes instáveis que beneficia de tratamento cirúrgico não emergente nas primeiras 24 horas, os procedimentos cirúrgicos agressivos poderão funcionar como um *second hit*, com influência no resultado final [160, 161, 162]. Nestes estudos, diversos mediadores foram utilizados como marcadores da resposta inflamatória sistémica e como factores de prognóstico, com particular relevância para a IL-6 e a IL-10 [83, 84, 86, 98, 99, 163]. Na verdade, os procedimentos cirúrgicos complexos e prolongados (*early total care* - ETC) vão actuar como segunda agressão numa fase precoce, podendo condicionar o prognóstico, ao promover hipotermia, hipotensão, hipoxia tecidual, hemorragia e libertação de DAMPs, responsáveis pela reactivação e exacerbação do SIRS, potenciando as complicações pulmonares e o MODS [139]. Com base neste pressuposto, diversos centros

de trauma adoptaram estratégias cirúrgicas de controlo de dano (*damage control surgery* - DCS) no grande trauma abdominal e torácico, no tratamento de feridas, no TCE, nas lesões máxilo-faciais e particularmente nas fracturas [161, 162, 164, 165, 166]. Estas estratégias, com recurso a técnicas menos agressivas como por exemplo o *package* abdominal após laparotomia ou a osteotaxia das fracturas dos ossos longos, poderão ser utilizadas em primeiro tempo, reservando-se o tratamento definitivo para segundo tempo, após a estabilização do doente. Contudo, apesar da generalização do conceito de *damage control orthopedics* (DCO), recentemente alguns trabalhos questionam a sua validade. *Riexen D et al.* referem dificuldades na interpretação e comparação de resultados nos trabalhos que defendem o DCO face ao ETC. Discutem o *timing* ideal para a osteossíntese definitiva após osteotaxia, a má qualidade metodológica dos mesmos e a ausência de normalização de critérios de inclusão, salientando a necessidade de estudos aleatorizados multicêntricos [167]. *Easton R. et al.* reportam a necessidade de clarificar a influência do aumento dos marcadores séricos inflamatórios após cirurgia no mecanismo fisiopatológico do SIRS-MODS e no resultado após o tratamento de fracturas no trauma grave [99, 168]. A selecção de doentes que podem beneficiar desta estratégia cirúrgica de tratamento é difícil, pela variabilidade de parâmetros anatómicos, fisiológicos, bioquímicos e metabólicos descritos na literatura. A definição de doente borderline por *Pape HC* foi uma contribuição importante, mas sem a obtenção do consenso necessário, pelo que é necessária investigação adicional nesta matéria. [168, 169, 170].

Mais recentemente e, porque a maioria dos doentes candidatos a DCS apresenta quadros clínicos graves de acidose, hipotermia, coagulopatia (tríade letal) e choque hemorrágico, promotores de resposta inflamatória sistémica, alguns autores sugeriram na fase de ressuscitação, a adopção de estratégias de **Damage Control Resuscitation** - DCR [171, 172]. Segundo estes, a fase de ressuscitação deverá ter como principal objectivo o controlo da tríade letal (Figura 10).

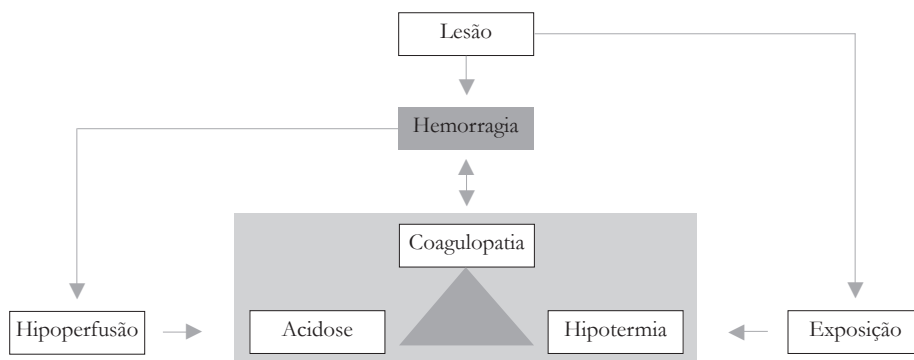


Figura 10 A Tríade Letal.

Esta estratégia compreende a hipotensão permissiva, em que a administração de fluídos é restringida ou deferida até controlo da hemorragia, aceitando um período limitado de perfusão sub-ótima dos órgãos vitais. Engloba também a ressuscitação hemostática, que pressupõe o tratamento pró-activo e rápido da coagulopatia associada ao trauma, com a administração de plasma fresco congelado, plaquetas, concentrado de eritrócitos, factor VIIa recombinante, crioprecipitado, ácido tranexâmico e cálcio [173, 174, 175]. Neste novo conceito, a estratégia cirúrgica deve ter como objectivo restaurar a fisiologia e não a integridade anatómica, pelo que o DCS não deve ser equacionado e implementado de forma isolada, mas deverá ser parte integrante do conceito DCR (Figura 11) [172, 176, 177].

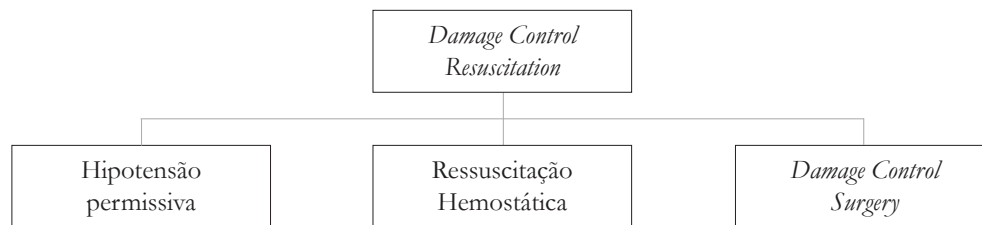


Figura 11 Damage Control Resuscitation.

AValiação DE GRAVIDADE E PROGNÓSTICO EM TRAUMA

O interesse dos *scores* clássicos de avaliação da gravidade das lesões com esta finalidade é reconhecido na literatura. Os *scores* devem possuir sensibilidade e especificidade para a previsão do resultado (particularmente a morte) e também ser úteis para a comparação de métodos terapêuticos, para a triagem pré e inter-hospitalar e como ferramenta para o aumento da qualidade clínica [178, 179]. Em 2003, *Jorge Mineiro* apresentou uma exaustiva recolha de dados, com base na avaliação da gravidade de doentes vítimas de trauma, referenciados para um centro de trauma de nível 1, em Lisboa. Este trabalho permitiu a estratificação da gravidade dos doentes utilizando o *Injury Severity Score* (ISS) e uma melhor compreensão dos factores que podem contribuir para a diminuição das mortes evitáveis por trauma [180].

O ISS tem como base de cálculo as tabelas do *Abbreviated Injury Scale* (AIS). Agrupa as lesões em 6 regiões anatómicas (cabeça, face, tórax, abdómen, membros e meio externo). Varia entre 1 e 75, calculando-se pela soma dos quadrados do AIS mais elevado das 3 regiões mais atingidas [181, 182]. As tabelas do AIS são registos pormenorizados das mais diversas lesões anatómicas, categorizadas por gravidade e agrupadas por região (cabeça, face, pescoço, tórax, abdómen e região pélvica, coluna vertebral, membros superiores, membros inferiores e meio externo), podendo ser considerados os dados obtidos após autópsia. Com enorme valor em termos estatísticos e epidemiológicos, o ISS é o *score* mais utilizado tanto para a avaliação da gravidade inicial nos estudos em trauma, como para a comparação de desempenho entre instituições. Porém apresenta importantes limitações na avaliação do prognóstico, particularmente na presença de TCE e de várias lesões significativas dentro da mesma região anatómica (o efeito cumulativo não é considerado), como por exemplo nas fracturas bilaterais graves da diáfise do fémur [183].

Com o intuito de evitar a dificuldade criada pela não consideração de uma segunda lesão (ainda que mais grave) na mesma região anatómica, *Osler* em 1997 propôs uma modificação

do ISS, em que lesões dentro da mesma região anatômica podem concorrer para o cálculo, desde que incluídas no grupo das três mais graves, propondo a sua substituição pelo *New Injury Severity Score* (NISS) [184, 185]. Ao longo de vários anos, inúmeros trabalhos sugerem a substituição do ISS pelo NISS, com base numa melhor acuidade na predição da mortalidade a curto prazo [186], na predição de MODS [187], na predição de internamento em Cuidados Intensivos, longa permanência no hospital [189] e na presença de TCE [188]. Porém, este facto não é consensual, com vários estudos suportando a manutenção do ISS como um *score* de referência para os estudos em trauma [190, 191].

Apesar desta alteração importante, particularmente na presença de lesões penetrantes que podem atingir vários órgãos dentro da mesma região, as variáveis fisiológicas continuavam ausentes. No sentido de amenizar algumas destas limitações, surgiram *scores* incorporando parâmetros fisiológicos como o *Revised Trauma Score* (RTS), um índice fisiológico obtido a partir de uma fórmula que inclui a *Escala de Coma de Glasgow* (ECGw), a pressão sistólica e a frequência respiratória. Varia entre 0 e 7,8408, tem alguma capacidade na predição da morte e os valores inferiores a 4 serão indicadores de transferência para centros de trauma mais especializados [192].

A necessidade de melhor calcular a gravidade e prever complicações, particularmente a morte, levou ao desenvolvimento de *scores* mistos (anatômicos e fisiológicos) como o *Trauma Revised Injury Severity Score* (TRISS) [193] e o *Physiologic Trauma Score* (PTS) [194]. O TRISS é um modelo matemático, resultante de regressões logísticas dos dados do *Multiple Trauma Outcome Study*. Utiliza uma fórmula que inclui os valores de ISS e RTS, com coeficientes de adaptação à idade e ao tipo de traumatismo (penetrante e não penetrante). Varia entre 0 e 100% e pretende fornecer um cálculo da probabilidade de sobrevivência [195].

Apesar da introdução de variáveis fisiológicas e de modelos matemáticos, mais ou menos complexos, os diversos *scores* propostos na literatura têm importância na determinação da gravidade das lesões, com interesse na prática clínica e na implementação de programas de acompanhamento de qualidade. Embora com algum interesse no cálculo da probabilidade de sobrevivência das vítimas, apresentam uma quase inutilidade na decisão clínica individualizada, por não incorporarem dados da resposta inflamatória sistémica, nomeadamente mediadores inflamatórios. A incorporação destes poderá torná-los eficazes veículos de decisão diagnóstica e terapêutica, no trauma grave. Com base nestes pressupostos, ao longo das últimas décadas, vários autores investiram nos mediadores inflamatórios como marcadores importantes de avaliação de gravidade das lesões e como meios de predição do resultado, pela sua comprovada participação na fisiopatologia

do SIRS-MODS. Segundo *José Artur Paiva*, a libertação de citocinas e de moléculas de adesão está associada ao desenvolvimento de SIRS, contribuindo para a avaliação de gravidade e prognóstico, mas com padrões de libertação diferentes conforme a lesão desencadeante do SIRS [196]. No modelo de trauma, os mediadores mais estudados e com interesse para estes objectivos são: o TNF α , a IL-6, a IL-10, o ICAM-1 e mais recentemente a HMGB-1 [83, 84, 86, 98, 99, 163, 197]. Pela sua importância no processo SIRS-MODS, estes mediadores têm sido estudados também como potenciais alvos terapêuticos, com resultados controversos, apesar de estudos encorajadores como o publicado recentemente por *Zhang Y et al.* [198].

Com base no exposto, entende o autor que é pertinente formular algumas questões:

1. Qual o papel dos *scores* e mediadores biológicos na avaliação da gravidade e do prognóstico no trauma grave? Pode o doseamento de citocinas e moléculas de adesão melhorar a capacidade prognóstica dos *scores* clássicos?
2. Qual o valor das variáveis analíticas clássicas (CK, LDH, mioglobina) na quantificação da lesão tecidular directa? E qual a contribuição da HMGB-1 nessa avaliação?
3. Terá a lesão tecidular directa um papel determinante na evolução SIRS-MODS por trauma?
4. Qual o impacto da resposta inflamatória sistémica no desenvolvimento de complicações graves associadas ao tratamento cirúrgico?

OBJECTIVOS

Com base na complexidade da resposta fisiopatológica ao trauma, particularmente do processo fisiológico que envolve a resposta imune sistémica e a sua rede de mediadores, assim como nas questões enunciadas, foram objectivos deste trabalho:

Objectivos Primários

1. Estudar a resposta inflamatória num grupo de politraumatizados graves;
2. Determinar o papel dos mediadores/marcadores inflamatórios na avaliação e previsão de complicações graves e prognóstico.

Objectivos Secundários

1. Estudar o valor prognóstico dos índices de gravidade existentes;
2. Determinar a incidência e impacto de complicações no trauma grave.

PUBLICAÇÕES

Trauma scores na avaliação de politraumatizados: quais e para quê?

António Nogueira Sousa, José Artur Paiva, Sara A. Fonseca, Frederico J. Raposo, Álvaro M. Loureiro, Luís F. Valente, António Moura Gonçalves, Abel Trigo Cabral, Luís de Almeida

Acta Med Port 2011;24: 943-950

TRAUMA SCORES NA AVALIAÇÃO DE POLITRAUMATIZADOS

Quais e Para Quê?

António Nogueira SOUSA, José A. PAIVA, Sara A. FONSECA, Frederico J. RAPOSO, Álvaro M. LOUREIRO, Luís F. VALENTE, António M. GONÇALVES, Abel T. CABRAL, Luís de ALMEIDA

RESUMO

Introdução: A melhoria de resgate e transporte de doentes politraumatizados (PTZ) aumenta o número de admissões nas Salas de Trauma (ST) em condições muito severas. A previsão precoce das complicações tardias e dos maus resultados é primordial para uma boa estratégia. O objectivo deste estudo foi avaliar a gravidade dos PTZ na ST de um hospital de nível 1, com os *scores* ISS, RTS e TRISS e definir variáveis associadas a mau prognóstico, ou seja, admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), ARDS, MODS e Morte.

Material e Métodos: Estudo prospectivo, com recolha de dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de imagem de todos os PTZ admitidos na ST. O ISS foi calculado pela *Abbreviated Injury Scale*, RTS e TRISS por fórmulas do *site Trauma.org*. Análise estatística em SPSS.

Resultados: 278 doentes foram admitidos na em ST, após a triagem de Manchester, durante seis meses: 244 (185 homens, 59 mulheres) foram estudados, com idade média de 39,32±19,32 anos. Foram internados 157 doentes (UCI-46, Unidade Cuidados Intermédios-29, Serviços de Cirurgia-82) e 85 tiveram alta. Submetidos a Cirurgia-75. *Scores:* ISS-13,58±19,32; RTS-7,30±1,01; TRISS-92,42±15,85; Glasgow Coma Score (ECGw) -13,00±3,61. Complicações graves: ARDS-8%; SIRS-40%; MODS-18%; Morte-14%.

Discussão: Existe correlação estatística entre Tipo de Cirurgia: UCI e MODS; entre os valores de ECGw, ISS, RTS, TRISS: UCI, ARDS, MODS e Morte. A análise multivariada demonstrou que a associação entre o Tipo de Cirurgia, ECGw e TRISS têm valor predictivo para admissão em UCI (ROC-0,884); o TRISS tem valor predictivo para ARDS (ROC-0,844), para MODS (ROC-0,876); o TRISS associado a Idade tem valor predictivo para Morte (ROC-0,887).

Conclusões: Este estudo confirma a validade dos *scores* da avaliação dos PTZ, assim como a sua capacidade predictiva de complicações graves. O TRISS parece ser o melhor *score* para determinação de *outcomes* negativos.

SUMMARY

TRAUMA SCORES IN THE MANAGEMENT OF POLITRAUMA PATIENTS which one and for wath?

Background: The improvement rescue and transport of politrauma patients (PTP) increases the number of patients admitted to the Emergency departments in very severe conditions. The early prediction of later complications and bad outcomes is paramount for a good strategy. The aim of this study was to evaluate the severity of PTP in the Trauma Room (TR) of a Level I Hospital, using the ISS, RTS, TRISS scores and define variables associated with bad outcomes, namely ICU admission (ICU), ARDS, MODS and Death.

Material/Methods: Prospective study with data collection of demographic, clinical, laboratory and imaging parameters of all PTP admitted to the TR. The ISS was calculated by the *Abbreviated Injury Scale*, RTS and TRISS by *Trauma.org* site formulas. Statistical analysis was performed in SPSS.

Results: 278 patients were admitted in TR after Manchester screening during 6 months: 244 (185 men, 59 women) were studied, average age 39,32±19.32 years. Hospital admission- 157 patients (ICU-46, Intermediate Care Unit-29, Surgery Services-82) and 85 discharged. Submitted to Surgery-75. *Scores:* ISS-13,58±19,32, RTS-7,30±1,01; TRISS-92,42±15,85; Glasgow Coma Score

A.N.S., J.A.P., S.A.F., F.J.R.,
Á.M.L., L.F.V., A.M.G., A.T.C.,
L.A.: Serviço de Urgência. Hos-
pital São João. Porto. Portugal.

© 2011 CELOM

(GCS)-13,00±3,61. Severe complications: ARDS-8%; SIRS-40%; MODS-18%; Death-14%. Discussion: There is statistical correlation between Surgery Type: ICU and MODS; GCS, ISS, RTS, TRISS: ICU, ARDS, MODS and Death. Multivariate analysis shows that Surgery Type, GCS and TRISS predict ICU admission (ROC-0,884); TRISS predicts ARDS (ROC-0,844); TRISS predicts MODS (ROC-0,876); TRISS and age predicts Death (ROC-0,887). Conclusions: This study confirms scores validity in PTP assessment, as they are able to predict severe complications. TRISS seems to be the best score for prediction of bad outcomes.

INTRODUÇÃO

Portugal é um dos países Europeus com piores taxas de morbilidade e mortalidade relacionadas com acidentes de viação e de trabalho. As repercussões na economia, pelos custos no diagnóstico e tratamento, mas também pelo absentismo laboral e pela incapacidade resultante nos sobreviventes, são muito significativas. Este facto levou a uma grande mudança no processo de atendimento desses doentes, desde a assistência no local do acidente até ao processo de reabilitação, incluindo a organização dos serviços de urgência¹.

O Hospital de S. João no Porto é um grande hospital de Nível I e universitário com um departamento de urgência com elevada afluência, que recentemente sofreu uma enorme mudança de estrutura e processos. Um processo multidisciplinar, com pessoal bem treinado e organizado no atendimento pré-hospitalar e hospitalar, foi implementado e mantido, seguindo os modelos descritos na literatura^{2,3}. A Orto-Traumatologia fez parte deste processo e evolução. Nos velhos tempos, as fracturas em Politraumatizados (PTZ) eram tratadas conservadoramente com gesso e tracções; surgiu depois uma época em que as abordagens cirúrgicas mais agressivas se tornaram uma rotina⁴, o tratamento cirúrgico era realizado de imediato, particularmente dos ossos longos, contribuindo para a diminuição das complicações trombo-embólicas⁵. Contudo, recentemente, alguns autores verificaram que algumas vítimas de trauma (*first hit*) com lesões severas e instabilidade hemodinâmica, submetidas a procedimentos cirúrgicos orto-traumatológicos complexos (*second hit*) desenvolviam complicações graves, tais como *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) e morte. Para evitar estas complicações, o conceito de *Damage Control Surgery* (DCS) foi importado para a cirurgia orto-traumatológica. Os seus defensores sugerem que em doentes muito instáveis é preferível estabilizar temporariamente as fracturas com recurso a fixadores externos, deferindo a estabilização definitiva para segundo tempo⁴⁻⁸. A grande questão é saber quais os doentes que beneficiam desta abordagem.

Mesmo com a melhoria dos sistemas de urgência e emergência no tratamento de PTZ, o desenvolvimento

de complicações, tais como *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) e MODS é frequente⁹. A capacidade de prevenir complicações depende do desenvolvimento de meios que identifiquem os doentes de risco. Vários sistemas de classificação e determinação de factores de risco têm sido descritos e estudados¹⁰⁻¹².

Sistemas anatómicos tais como o *Abbreviated Injury Scale* (AIS) e o *Injury Severity Score* (ISS), são meras descrições das lesões que permitem avaliar a gravidade dos PTZ¹³. Os sistemas fisiológicos como o *Revised Trauma Score* (RTS), permitem obter um cálculo da probabilidade de sobrevivência¹⁴. Sistemas mistos como o *Trauma Injury Severity Score* (TRISS) tem a vantagem adicional de avaliar gravidade e estabelecer prognósticos¹⁵. Apesar dos trabalhos que relacionam marcadores de resposta inflamatória com a avaliação/prognóstico dos PTZ, sistemas como o AIS, ISS, RTS, TRISS, Escala de Coma de Glasgow (ECGw), são ainda amplamente utilizados na maioria dos centros de trauma¹⁶.

Os objectivos do nosso estudo foram determinar a incidência de complicações como ARDS, MODS e Morte em PTZ admitidos na Sala de Trauma (ST) de um hospital de Nível I (Hospital de S. João no Porto) e identificar os factores de risco para *outcomes* negativos, nomeadamente: Internamento em UCI, ARDS, MODS e Morte.

METODOLOGIA

Elaborou-se um estudo prospectivo durante seis meses com inclusão dos doentes admitidos consecutivamente na ST do Hospital de S. João, após triagem de Manchester. Implementou-se protocolo para avaliação e recolha de parâmetros demográficos, clínicos, imagiológicos e laboratoriais.

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18-65 anos, PTZ com admissão na ST e depois internamento neste hospital, cumprimento do protocolo pré-estabelecido, com disponibilização de todos os meios de diagnóstico para identificação e classificação das lesões. Os critérios de exclusão foram: não cumprimento do protocolo e transferência para outro centro hospitalar.

Utilizou-se a *Abbreviated Injury Scale* para cálculo do ISS e as fórmulas do *site Trauma.org* para cálculo do RTS e TRISS.

Foram avaliadas diversas variáveis: Idade, Tipo de Cirurgia, presença de SIRS, ECGw, ISS, RTS e TRISS.

Os critérios de SIRS, ARDS e MODS, são os propostos pela conferência de consenso entre o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* em 1992¹⁷.

A análise estatística fez-se em *SPSS 10®*. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas (%) e as contínuas foram descritas utilizando média e desvio-padrão. Para estudar a importância individual da cada variável (análise univariada) recorreu-se ao teste de *Chi-Square* ($p < 0,05$). Para avaliar o peso da associação das diversas variáveis efectuou-se análise multivariada com regressão logística e elaboração da curva **ROC**, de forma avaliar a sensibilidade.

RESULTADOS

No período referido entraram na ST 278 doentes, 34 foram transferidos para outros hospitais, tendo sido estudados 244. Destes, dois faleceram na ST, 85 tiveram alta hospitalar e 157 foram hospitalizados.

Amostra constituída por 185 homens e 59 mulheres, com idade média de $39,32 \pm 19,32$ anos. A principal causa de trauma foi acidente rodoviário com 166 casos, trabalho 57, pessoal 8, desportivo 2 e agressão 11. A ECGw média foi de $13 \pm 3,6$, ISS médio de $13 \pm 12,5$, RTS médio de $7,3 \pm 1,0$, TRISS médio de $92,4 \pm 15,8$.

Os 157 internamentos ocorreram em: UCI 46 (29%), em Unidade de Cuidados Intermédios (UCIm) 29 (19%) e em Serviços de Cirurgia (SC) 82 (52%). Foram submetidos a procedimentos cirúrgicos 75 doentes (48%), num total de 95 cirurgias, sendo: Ortopédicas 44 (29 isoladas), várias especialidades 15, Cirurgia Geral 11, Cirurgia Plástica 22, Neurocirurgia 9, Cirurgia vascular 4, Cirurgia torácica 3, Urologia 1 e Oftalmologia 1. Dos doentes internados, 40 (25%) apresentavam critérios de SIRS na admissão. Quanto aos *outcomes* negativos verificou-se o seguinte: Internamento em UCI- 46 (29%); ARDS – 12 (8%); MODS – 28 (18%); Falecidos – 22 (14%).

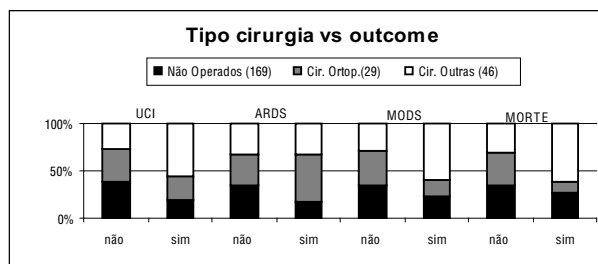
Quadro 1- Média e DP (desvio padrão) dos parâmetros dos indivíduos com *outcomes* negativos

	UCI (46)	ARDS (12)	MODS (28)	MORTE(22)
Idade	41+/-19	43+/-17	48+/-22	54+/-23
Operados	25	7	12	9
SIRS	8	3	3	2
ECGw	9+/-4	10+/-5	9+/-4	8+/-4
ISS	29+/-13	28+/-11	31+/-13	31+/-10
RTS	6,1+/-1,3	6,02+/-1,55	6,15+/-1,31	6,46+/-26,4
TRISS	74,2+/-26	73,4+/-27,8	69,4+/-28,4	54+/-23

Quadro 2- Análise bivariada do Tipo de cirurgia relativamente aos *outcomes*. Valores apresentados como frequências relativas (%).

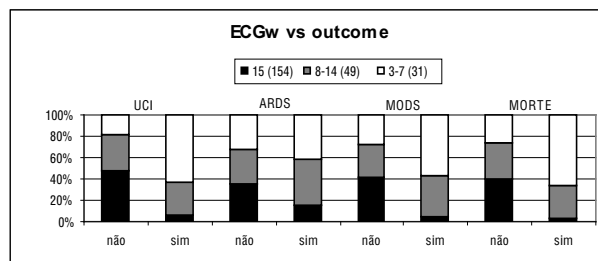
%	UCI		ARDS		MODS		MORTE	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Não operados (169)	86,4	13,6	96,4	3,6	91,1	8,9	92,3	7,7
Ortopedia (29)	82,8	17,2	89,7	10,3	93,1	7,1	96,6	3,4
Outras (46)	60,9	39,1	93,5	6,5	76,1	23,9	82,6	17,4
P	0,001		n s		0,013		n s	

Pearson Chi-Square



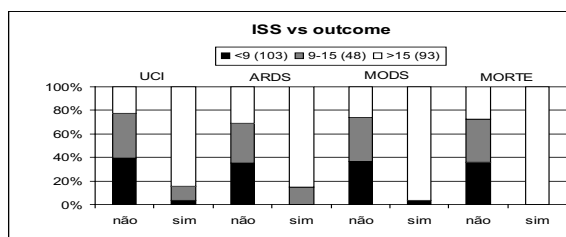
Quadro 3- Análise bivariada da ECGw relativamente aos *outcomes*. Valores apresentados como frequências relativas (%):

%	UCI		ARDS		MODS		MORTE	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
15 (164)	93,3	6,7	97,6	2,4	98,2	1,8	96,9	3,1
8-14 (49)	69,4	30,6	89,8	10,2	83,7	16,3	75,5	24,5
3-7 (31)	35,5	64,5	90,3	9,7	64,5	35,5	64,5	35,5
p	0,001		0,037		0,001		0,001	



Quadro 4 - Análise bivariada do ISS relativamente aos *outcomes*. Valores apresentados como frequências relativas (%):

%	UCI		ARDS		MODS		MORTE	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
< 9 (103)	98,1	1,9	100	0,0	99,0	1,0	100	0,0
9 – 15 (48)	93,8	6,3	97,9	2,1	100	0,0	100	0,0
> 15 (93)	55,9	44,1	88,2	11,8	71,0	29,0	76,3	23,7
<i>P</i>	0,001		0,001		0,001		0,001	

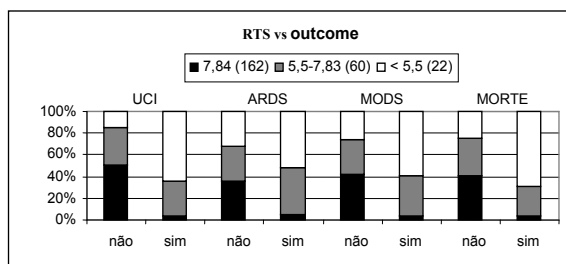


Quadro 5 - Análise bivariada do RTS relativamente aos *outcomes*.

Valores apresentados como frequências relativas (%):

%	UCI		ARDS		MODS		MORTE	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
7,84 (162)	95,1	4,9	98,8	1,2	97,5	2,5	98,1	1,9
5,5 – 7,83 (60)	63,3	36,7	88,3	11,7	75,0	25,0	83,3	16,7
< 5,5 (22)	27,3	72,7	86,4	13,6	59,1	40,9	59,1	40,9
<i>p</i>	0,001		0,001		0,001		0,001	

Pearson Chi-Square



Quadro 6 - Análise bivariada do RTS relativamente aos *outcomes*.

Valores apresentados como frequências relativas (%):

%	UCI		ARDS		MODS		MORTE	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
> 99 (125)	96,8	3,2	100	0,0	99,2	0,8	100	0,0
94,1 – 98(61)	85,2	14,8	91,8	8,2	91,7	8,3	95,1	4,9
80-94 (32)	56,3	43,8	93,8	6,3	75,0	25,0	81,3	18,8
< 80 (26)	26,9	73,1	80,8	19,2	46,2	53,8	50,0	50,0
<i>p</i>	0,001		0,001		0,001		0,001	

Pearson Chi-Square

No Quadro 1 apresentam-se os valores de média e desvio padrão dos parâmetros estudados nos indivíduos que desenvolveram complicações graves.

Na análise bivariada verificou-se que a Idade e a presença de critérios de SIRS não se revelaram factores determinantes para qualquer dos *outcomes* estudados.

Quanto ao Tipo de Cirurgia, estudaram-se três grupos: 1) não operados; 2) cirurgia exclusivamente ortopédica; 3) outras (cirurgia ortopédica associada a outra especialidade ou então cirurgia não ortopédica *major*) (Quadro 3).

Na avaliação da ECGw verificou-se a existência de 3 grupos: com ECGw de 15 - sem TCE, os que apresentavam valores entre 8-14 - TCE grave-moderado e os que apresentavam ECGw entre 3-7, - TCE muito grave (Quadro 3).

Quanto ao ISS estudaram-se três grupos: com ISS <9 (PTZ ligeiro), ISS entre 9-15 (PTZ moderado) e com ISS >15 (PTZ grave) (Quadro 4).

No estudo dos valores de RTS a análise estatística encontrou três grupos homogêneos de doentes: com RTS de 7,84, RTS de 5,5-7,83 e com RTS <5,5 (Quadro 5).

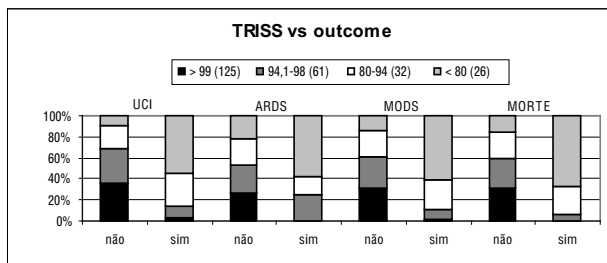
Na análise da distribuição dos valores de TRISS encontramos quatro grupos homogêneos: TRISS entre 99-100; TRISS de 94,1-98; TRISS de 80-94; e TRISS <80 (Quadro 6).

A análise multivariada encontrou correlações significativas entre as variáveis estudadas e os *outcomes* negativos. De facto, a admissão em UCI está relacionada com o grupo 3 de Tipo de Cirurgia (maior complexidade), ECGw e TRISS mais baixos; o ARDS correlaciona-se com valores baixos de TRISS; o MODS com valores baixos de TRISS; a Morte com Idade mais avançada e valores de TRISS baixos.

Os quadros 7 apresentam os gráficos de curva ROC e valores de área sob a mesma, para os *outcomes* negativos: Internamento em UCI, ARDS, Morte e MODS.

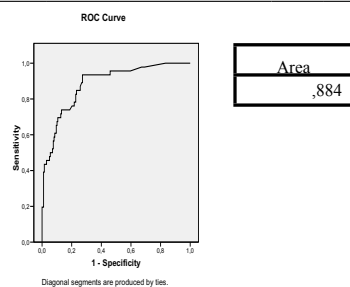
DISCUSSÃO

A avaliação da gravidade dos PTZ de forma a definir estratégias de tratamento, tomar decisões em relação ao nível de cuidados exigido para melhorar o prognóstico, assim como otimizar meios é fundamental^{1,10}. Os trabalhos com interleucinas, moléculas de adesão e outros marcadores de lesão tecidual e resposta inflamatória (SIRS) ao trauma, têm trazido importantes contribuições neste campo. Contudo, a sua aplicação prática pelos custos que



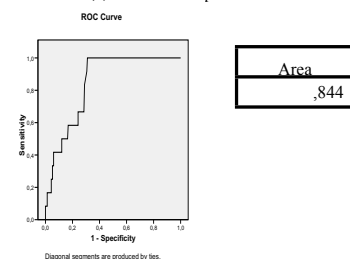
Quadro 7.1- UCI - Variáveis em equação

	B	S.E.	Wald	Df	Sig	Exp(B)
Step1(a)						
TRISS	-.53	,020	7,324	1	0,007	,948
TIPCIR	1,390	,475	8,563	1	0,003	4,016
ECGw	-.185	,070	6,996	1	0,008	,832
Constant	5,813	1,407	17,064	1	0,000	334,536



Quadro 7.2- ARDS - Variáveis em equação

	B	S.E.	Wald	Df	Sig	Exp(B)
Step1(a)						
TRISS	-.38	,011	12,285	1	0,000	,962
Constant	,347	,917	,143	1	,705	1,415



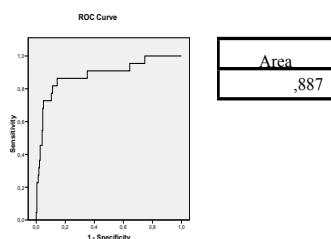
Quadro 7.3- Morte - Variáveis em equação

	B	S.E.	Wald	Df	Sig	Exp(B)
Step1(a)						
TRISS	-.066	,012	29,169	1	0,000	,936
IDADE	,033	,013	6,518	1	0,011	1,033
Constant	1,777	1,205	2,175	1	0,140	5,914

envolve ainda está longe da rotina diária da maioria das ST^{12,18,19}.

Apesar de algumas limitações da utilização do ISS, RTS e TRISS na avaliação dos doentes no local e individualmente, estes *scores* continuam a ser utilizados na maioria dos centros de trauma²⁰. A validação como indicadores de gravidade e meio de determinação de complicações severas, particularmente a morte, está efectuada e é reconhecida^{13,21-23}. O ISS resulta do agrupamento em seis regiões (cabeça, face, tórax, abdómen, membros e meio externo) das descrições anatómicas contidas nas tabelas do AIS. Estas tabelas são descrições pormenorizadas das diversas lesões que podem ser encontradas nas várias regiões anatómicas, classificadas de 1-6 por gravidade (1-*menor* e 6-*fatal*). O ISS varia entre 1-75 e calcula-se pela soma dos quadrados do AIS mais elevado das três regiões mais atingidas, sendo por isso um bom indicador de gravidade¹³, apesar de algumas fragilidades encontradas na literatura, particularmente quando existem lesões múltiplas graves na mesma região, TCE e fracturas múltiplas dos membros inferiores²⁴. O RTS é um índice fisiológico obtido a partir de uma fórmula que considera o valor da ECGw, a pressão sistólica e a frequência respiratória. Tem capacidade de prever a morte, varia entre 0-7,8408, sendo que valores inferiores a quatro identificam os doentes que devem ser transferidos para centros de trauma. O TRISS é um modelo resultante de análise de regressões múltiplas do MTOS (*Multiple Trauma Outcome Study*) database, que utiliza uma fórmula com os valores de ISS e RTS, com coeficientes de adaptação à idade e ao tipo de traumatismo (penetrante e não penetrante). Dá-nos a probabilidade de sobrevivência e varia entre 0-100%¹⁵.

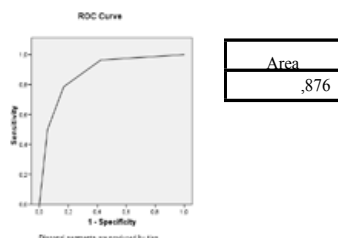
Este estudo, inclui um elevado número de PTZ admitidos no nosso hospital, com ISS médio de 13±3.6, comparável com valores encontrados noutros centros mundiais^{3,16}. O número de doentes que requer hospitalização é elevado (64%), com uma percentagem importante nos doentes que necessitam de UCI (29%). Dos hospitalizados, 38% eram PTZ graves com ISS>15. Destes, cerca de 48% foi submetido a pelo menos uma intervenção cirúrgica. A taxa de complicações é relativamente alta, mas semelhante aos valores encontrados noutros estudos em grandes centros



Quadro 7.4 - MODS - Variáveis em equação

	B	S.E.	Wald	Df	Sig	Exp(B)
Step1(a)						
TRISS	1,473	,238	38,218	1	0,000	4,364
Constant	-4,146	,520	63,608	1	0,000	0,016

a. Variable(s) entered on step 1: TRISS



de trauma²⁵. Estes dados confirmam o enorme peso que estes doentes representam na utilização de recursos hospitalares, associado a custos muito elevados.

Ao contrário de outros estudos a idade isolada e a presença de SIRS na admissão (25% dos internados) não revelaram ser importantes no desenvolvimento de complicações graves.

Quanto ao Tipo de Cirurgia observa-se que nos indivíduos submetidos a cirurgia não ortopédica *major* e os submetidos a cirurgias por várias especialidades, têm maior necessidade de internamento em UCI e maior risco de desenvolver MODS. Isto poderá confirmar a hipótese defendida por muitos autores de que as atitudes cirúrgicas precoces como as verificadas neste estudo poderão contribuir para o *second hit*, desencadeando ou agravando a resposta inflamatória em PTZ⁴. Curiosamente não existe correlação entre o *outcome* negativo mais desfavorável que é a Morte e o Tipo de Cirurgia. Como procedimento isolado a Cirurgia Ortopédica não apresenta correlação com os *outcomes* negativos estudados.

Uma ECGw inferior a 8 está relacionada com todos os *outcomes* negativos estudados. Tal como noutros estudos, ISS, RTS e TRISS demonstraram ser bons métodos de avaliação de gravidade e com capacidade para determinar *outcomes* negativos^{10,16,21}. Assim, existe

relação estatística significativa entre ISS>9, RTS<5,5 e TRISS<84, com complicações como: ARDS, MODS e Morte.

Na regressão logística multivariada o único parâmetro independente e significativamente associado com todos os *outcomes* negativos foi a existência de valores de TRISS baixos. A ECGw baixa e a existência de procedimentos cirúrgicos múltiplos ou complexos, associados a um TRISS baixo são úteis para determinar o risco de admissão em UCI. A idade mais avançada, associada a TRISS baixo aumentam o risco de Morte. Com estas variáveis, é possível construir curvas ROC, com áreas sob a curva acima de 0,84, para os quatro *outcomes* negativos estudados.

CONCLUSÕES

Os indivíduos mais velhos, com TCE grave, submetidos a intervenções cirúrgicas mais complexas e com TRISS mais baixo, têm maior probabilidade de necessitar de internamento em UCI. A existência de um TRISS baixo é também factor determinante para o desenvolvimento de ARDS e MODS. Quanto à Mortalidade verifica-se que ela aumenta quando se conjugam os parâmetros: idade mais elevada e TRISS mais baixo.

O TRISS é portanto a melhor metodologia para avaliação de prognóstico em PTZ à admissão na ST. Por esta razão os cirurgiões Ortopédicos que trabalham em Centros de Trauma devem estar familiarizados com estes sistemas de monitorização da gravidade.

São necessários mais estudos com marcadores biológicos de resposta inflamatória de forma a torná-los aplicáveis na prática clínica diária, para uma melhor avaliação da gravidade e prognóstico dos PTZ graves.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. HENRY MC, HOLLANDER JE, ALICANDRO JM, CASSARA G, O'MALLEY S, THODE HC Jr: Incremental benefit of individual American College of Surgeons trauma triage criteria. Acad Emerg Med 1996;3(11):992-1000
2. URSIC C, CURTIS K, ZOU Y, BLACK D: Improved trauma patient outcomes after implementation of a dedicated trauma admitting service. Injury 2009;40(1):99-103
3. MORLEY J, KOSSYGAN K, GIANNODIS PV: Damage control orthopaedics: a new concept in the management of the multiply injured patient. Current Orthopaedics 2002;16:362-7
4. BONE LB, MCNAMARA K, SHINE B, BORDER J: Mortality in

- multiple trauma patients with fractures. *J Trauma* 1994;37:262-4
5. HILDEBRAND F, GIANNODIS P, KRETTECK C, PAPE HC: Damage control: extremities. *Injury* 2004;35(7):678-689.
6. PAPE HC, HILDEBRAND F, PERTSCHY S et al: Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. *J Trauma* 2002;53(3):452-461
7. TAEGER G, RUCHHOLTZ S, WAYDHAS C, LEWAN U, SCHMIDT B, NAST-KOLB D: Damage control orthopedics in patients with multiple injuries is effective, time saving, and safe. *J Trauma* 2005;59(2):409-416
8. KEEL M, TRENTZ O: Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 2005;36(6):691-709
9. CHERRY RA, KING TS, CARNEY DE, BRYANT P, COONEY RN: Trauma team activation and the impact on mortality. *J Trauma* 2007;63(2):326-330
10. CORNWELL EE 3RD, CHANG DC, PHILLIPS J, CAMPBELL KA: Enhanced trauma program commitment at a level I trauma center: effect on the process and outcome of care. *Arch Surg* 2003;138(8):838-843
11. NATHENS AB, XIONG W, SHAFI S: Ranking of trauma center performance: the bare essentials. *J Trauma* 2008;65(3):628-635
12. BAKER SP, O'NEILL B, HADDON W, LONG WB: The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187-196
13. CHAMPION HR et al: A Revision of the Trauma Score. *J trauma* 1989;29:623-9
14. BOYD CR, TOLSON MA, COPES WS: Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J trauma* 1987;27:370-8
15. FOREMAN BP, CAESAR RR, PARKS J et al: Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62(4):946-950
16. GUZZO JL, BOCHICCHIO GV, NAPOLITANO LM, MALONE DL, MEYER W, SCALEA TM: Prediction of outcomes in trauma: anatomic or physiologic parameters?. *J Am Coll Surg* 2005;201(6):891-7
17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine: Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-874
18. MAIER B, LEFERING R, LEHNERT M et al: Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007;28(6):668-674
19. DELONG WG JR, BORN CT: Cytokines in patients with polytrauma. *Clin Othop Relat Res* 2004;(422):57-65
20. BOUAMRA O, WROTCHEFORD A, HOLLIS S et al: Outcome prediction in trauma. *Injury* 2006;37(12):1092-7
21. MOORE L, LAVOIE A, LESAGE N et al: Statistical Validation of the Revised Trauma Score. *J Trauma* 2006;60(2):305-311
22. MOORE L, LAVOIE A, CAMDEN S et al: Statistical validation of the Glasgow Coma Score. *J Trauma* 2006;60(6):1238-43
23. KILGO PD, MEREDITH JW, OSLER TM: Incorporating Recent Advances To Make the TRISS Approach Universally Available. *J Trauma* 2006;60(5):1002-8
24. POOLE GV, TINSLEY M, TSAO AK, THOMAE KR, MARTIN RW, HAUSER CJ: Abbreviated injury Scale does not reflect the added morbidity of multiple lower extremity fractures. *J Trauma* 1996;40(6):951-4.
25. PROBST C, PAPE H, HILDEBRAND F, REGEL G et al: 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury* 2008;40(1):77-83

**Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients
in the absense of major disasters**

A Sousa, JA Paiva, S Fonseca, F Raposo, L Valente, D Vyas, O Ribeiro, R Pinto

Eur J Trauma Emerg Surg (2013)39: 131-137

Rhabdomyolysis: risk factors and incidence in polytrauma patients in the absence of major disasters

A. Sousa · J. A. Paiva · S. Fonseca ·
F. Raposo · L. Valente · D. Vyas · O. Ribeiro ·
R. Pinto

Received: 23 November 2011 / Accepted: 7 October 2012 / Published online: 25 October 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract

Purpose Rhabdomyolysis is a syndrome caused by musculoskeletal tissue damage that leads to the release of large amounts of intracellular elements, which particularly affect renal function. The most common causes are severe trauma, ischemia, surgical procedures, and drug abuse. We aimed to determine the incidence of rhabdomyolysis by

measuring muscle injury markers (CK, myoglobin), to identify pre/post-admission as well as iatrogenic risk factors for rhabdomyolysis in severe polytrauma, to clarify the relevance of orthopedic injuries and surgical treatment in the onset/worsening of rhabdomyolysis, and to correlate risk factors with its main complication—acute renal failure (ARF).

Methods Prospective study of severe polytrauma patients (Injury Severity Score (ISS) >15), with CK and myoglobin values measured at admission and after 24, 48, and 72 h. Peak values, variations between admission and peak, and variations between admission and day 3 were all determined. The correlations of those values with the onset of ARF and other negative outcomes were assessed.

Results A total of 57 consecutive patients with a median ISS of 29 were included. ARF was present in 20 patients (38 %). CK-0 level was correlated with male gender ($p < 0.027$) and ISS (0.014); Mb-0 level was correlated with hypovolemic shock (0.003) and skeletal fracture ($p < 0.043$). CK-max was correlated with surgery ($p < 0.038$) and surgery duration ($p < 0.014$); Mb-max was correlated with surgery ($p < 0.002$) and anesthesia duration ($p < 0.005$). Δ -CK was correlated with surgery ($p < 0.01$) and surgery duration ($p < 0.017$), and Δ 0-3-CK was correlated with surgery ($p < 0.042$). Logistic regression analysis found relationships between Δ 0-3-CK and both ICU admission ($p < 0.003$) and MODS ($p < 0.012$), and between Mb-max and ARF ($p < 0.034$).

Conclusion We found that a large number of factors are implicated in CK and Mb variations. Rhabdomyolysis is a very frequent complication, but increase in CK marker alone does not seem to be correlated with the incidence of ARF. Therefore, Mb level should be considered in this group of patients.

A. Sousa (✉) · F. Raposo · L. Valente · R. Pinto
Orthopaedic Department, Centro Hospitalar de São João,
Alameda Prof. Hernani Monteiro, Porto, Portugal
e-mail: antonionogueirasousa@gmail.com

F. Raposo
e-mail: fred_raposo@hotmail.com

L. Valente
e-mail: luisfilipealmeidavalente@gmail.com

R. Pinto
e-mail: ruialexpinto@yahoo.com

J. A. Paiva
Emergency and Intensive Care Department, Centro Hospitalar de
São João, Alameda Prof. Hernani Monteiro, Porto, Portugal
e-mail: josearturpaiva@gmail.com

S. Fonseca
Anesthesiology Department, Centro Hospitalar de São João,
Alameda Prof. Hernani Monteiro, Porto, Portugal
e-mail: sarafonseca@sapo.pt

D. Vyas
Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh
Medical Center, Pittsburgh, USA
e-mail: vyasdr@upmc.edu

O. Ribeiro
Department of Decision and Information Sciences in Health,
Faculdade de Medicina da UP, Alameda Prof. Hernani Monteiro,
Porto, Portugal
e-mail: orquidiaribeiro@gmail.com

Keywords Polytrauma · Emergency surgery · Soft tissue injuries · Surgical critical care · Trauma systems

Introduction

While the description of rhabdomyolysis in the medical literature dates back several centuries, its significance in human pathophysiology has only recently been recognized clinically. Advances in the diagnosis and treatment of rhabdomyolysis as well as its main consequence, acute renal failure (ARF), have arisen mainly from the treatment of trauma victims during natural human disasters and war. During the Second World War, Bywaters and coworkers described “muscle injury crush” pathophysiology and acute renal failure pathogenesis associated with myoglobinuria [1]. Recently, nontraumatic causes have been described, including metabolic diseases [2], drugs [3, 4], surgical procedures [5, 6], infections [7], and physical exercise [8].

Clinical signs and symptoms of rhabdomyolysis include myalgia, asthenia, fever, swelling, muscle tension, and myoglobinuria. Adjunct laboratory testing focuses on creatine kinase (CK) and myoglobin (Mb) serum markers of muscle necrosis [9, 10]. There is no consensus over the CK cut-off value that defines rhabdomyolysis [11, 12]. Histologically, there is cellular swelling caused by alteration of the osmotic gradients and cell membrane rupture with leakage of nuclear and cytoplasm contents.

The major complications of rhabdomyolysis are electrolyte disorders, metabolic acidosis, compartment syndrome, disseminated intravascular coagulation, and ARF. Renal failure is caused by renal vasoconstriction and ischemia, myoglobin cast formation, the direct cytotoxic effect of myoglobin, and hyperuricemia [13].

Although rhabdomyolysis in acute trauma patients is often attributed to crush injuries, its etiology is frequently multifactorial [14, 15]. Examples include direct muscle damage in the presence of massive soft tissue and skeletal injury [16], muscle hypoxia due to crush syndrome, a systemic complication such as SIRS or hypovolemic shock [13], compartment syndrome associated with prolonged surgical positioning [5, 6], aggressive and prolonged soft-tissue retraction during procedures, multiple and complex surgical approaches, and extended tourniquet use [19]. These complex soft-tissue and bone injuries cause an acute rise in CK serum levels, followed by the aforementioned clinical syndromes.

With early diagnosis and prompt treatment, the complications of rhabdomyolysis are preventable, and the syndrome has good prognosis, with low morbidity and mortality. This is particularly relevant in polytrauma patients, where other factors, such as hypovolemic shock,

play an important additive role in the pathogenesis of ARF [13, 20].

The objectives of this study were to analyze severely polytraumatized patients in an effort to: (1) identify pre-admission, post-admission, and iatrogenic risk factors for rhabdomyolysis; (2) determine the incidence of rhabdomyolysis in this patient population; (3) evaluate the value of myoglobin in the diagnosis and monitoring of rhabdomyolysis; and (4) evaluate the etiology and surgical treatment of rhabdomyolysis-induced ARF.

Materials and methods

The study was a prospective cohort analysis of polytrauma patients admitted to a level 1 trauma hospital during a three-month study period in 2010.

Inclusion criteria were: ISS >15, age between 18 and 65 years old. Patients who died in the TR were excluded from the study. CK and myoglobin values were measured at admission (CK-0, Mb-0) and after 24, 48, and 72 h. Additionally, we recorded the maximum levels of these proteins in the first 72 h (CK-max, Mb-max), the variation between admission and maximum (Δ -CK, Δ -Mb), the variation between admission and day 3 (Δ 0-3-CK, Δ 0-3-Mb), risk factors on admission (pre-admission condition) and surgical/iatrogenic factors (post-admission variables). Pre-admission variables studied were: age, trauma involving prolonged entrapment, ISS, hypovolemic shock (HS), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), massive soft-tissue injury (MSTI), skeletal fracture (SF), limb fractures with an abbreviated injury score (AIS) >3 (LF AIS >3), open limb fracture (OLF), and bilateral limb fracture (BLF). Post-admission variables studied were: surgery (SURG), type of surgery (orthopedic—exclusively or associated with other non-orthopedic surgeries), damage control surgery (DCS) approach, surgery duration (SD), anesthesia duration (AD), and tourniquet use.

Outcomes considered were: intensive care unit admission (ICU), ARF, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and death.

Rhabdomyolysis was defined as increased CK (normal range 10–172 U/L) and ARF according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria [21]. Normal ranges for Mb in our laboratory are 16.3–96.5 ng/mL. The authors adopted the definitions of SIRS and MODS from the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference in 1991.

Categorical variables were described in terms of absolute and relative frequencies. Continuous variables were described in terms of medians and percentiles [25 (P25) and 75 (P75)]. Pre-admission variables were compared with CK and myoglobin values. Post-admission variables

were compared with their peak values and with the variations in their values within the first three days using the Mann–Whitney test or Kruskal–Wallis test. In order to study the association between continuous variables, Spearman correlation coefficients were calculated. To evaluate the impact of surgery on CK and Mb values, multivariate models using generalized estimating equations (GEEs) with an identity link function were applied. Linear progression over time was assumed for these two values. GEEs enable repetitive longitudinal analysis that takes into account the correlation established for the same individual over time. This approach creates consistent estimates for the parameters associated with the covariables of the model, even if the assumed correlation is wrong. Following the recommendations of Pepe and Anderson, a matrix of independent correlation was assumed in order to estimate the parameters in the models.

Logistic regression was used to assess CK-0, Mb-0, CK-max, Mb-max, $\Delta 0-3$ -CK, and $\Delta 0-3$ -Mb as risk factors for the outcomes considered. Odds ratios (OR) and their confidence intervals at 95 % were determined. We used the chi-squared test of independence to examine the association between ARF and the outcomes ICU, MODS, death (Fisher's test was used when the expected frequency of a contingency table cell in the analysis of the association of two categories was <5). Statistical significance was assumed for $p < 0.05$.

Ethical approval for this work was obtained from the local authority.

Results

During the study period, 57 consecutive patients who met the inclusion criteria were admitted to the TR. Their median age was 29 years (21–43); 48 (84 %) were males and 9 (16 %) were females. Causes of injury were: 47 (82 %) traffic accidents, 6 (11 %) work accidents, and 4

(7 %) occupational accidents. Five died in TR/ST and were therefore withdrawn from the study ($n = 52$). Median time of hospitalization was 19 (10–34) days. Median ISS was 29 (24–38). Table 1 presents the data for pre-admission and post-admission variables.

Values of CK and Mb at admission and their peak values in the first three days are presented in (Table 2), and $\Delta 0-3$ parameter box plots are shown in Figs. 1 and 2. The time courses of CK and Mb values are presented in Fig. 3. At admission, 43 patients showed increased CK (75 %), and 46 showed increased CK (88 %) during the three days of the study. Among the nine patients without elevated CK on admission, four were submitted to surgical procedures, and three of those four (75 %) developed rhabdomyolysis. Normal ranges for CK and Mb in our laboratory are 10–172 U/L and <146.9 ng/mL, respectively.

Associations between CK-0, Mb-0, and pre-admission variables were assessed (Table 3). Median entrapment time was 60 min (49–75 min). Globally, male gender and ISS were correlated with CK-0; hypovolemic shock and skeletal fracture were correlated with Mb-0. No other variables (SIRS, MSTI, BLF, entrapment) were statistically significantly correlated with CK-0 or Mb-0.

Assessment of post-admission variables revealed statistically significant correlations between: CK-max with surgical duration; Mb-max with both surgery and anesthesia duration; Δ -CK and $\Delta 0-3$ -CK with surgery; and Δ -CK with surgery duration (Table 4). Type of surgery (including DCS) and tourniquet use did not influence CK and Mb. Our analysis also showed correlations between tourniquet duration (median 140 min, mean 74–200 min) and both CK-max ($p < 0.011$) and Mb-max ($p < 0.045$).

The GEE model highlighted that the CK values of patients not submitted to surgical treatment and patients before surgery were significantly different to the CK values of patients after surgical treatment. These differences were not found for Mb values.

Table 1 Data for pre-admission and post-admission variables in the patients studied ($n = 52$)

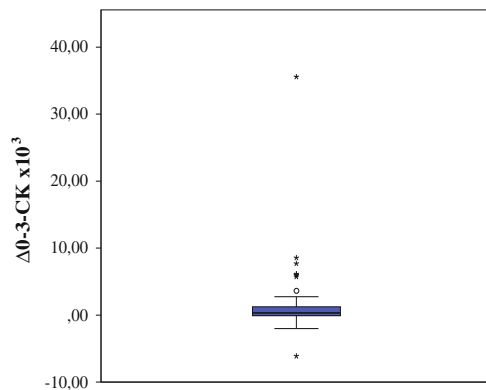
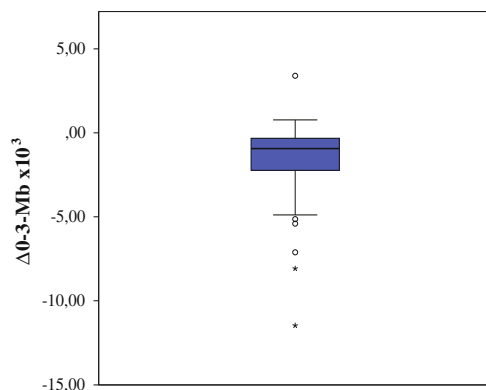
Pre-admission ($n = 52$)	n (%)	Post-admission ($n = 30$)	n (%)
Entrapment	16 (31)	Surgical treatment (ST)	30 (58)
Hypovolemic shock (HS)	27 (52)	Orthopedic surgery	16 (53)
SIRS	22 (42)	Other surgeries (non-orthopedic)	14 (47)
MSTI	13 (25)	Tourniquet use	7 (23)
Skeletal fracture (SF)	33 (63)	Damage control surgery	5 (17)
Limb fracture (LF)	15 (29)	Median	P25–P75
Open limb fracture (OLF)	9 (17)	Anesthesia duration	165' (120–255')
Bilateral limb fracture (BLF)	4 (8)	Surgery duration	122' (80–200')
Limb fracture AIS >3 (LF AIS > 3)	14 (27)		

Values are presented as absolute (n) and relative (%) frequencies

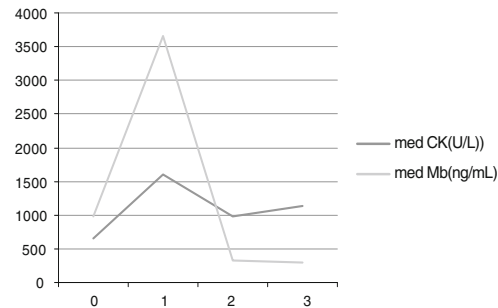
Table 2 Values of CK and Mb at admission (0), their peak values (3), and variations in the values of CK and Mb between admission and day 3 ($\Delta 0-3$)

Serum markers med (P25–P75)	Admission (0)	Peak (3)
CK (U/L)	657 (412–1,422)	1,991 (1,162–5,515)
Mb (U/L)	1,452 (541–2,779)	804 (339–1,749)
$\Delta 0-3$ -CK	$\Delta 0-3$ -Mb	
345 (89–1,420)	–588 (–2,081 to –276)	

Values are presented as median (*med*), 25th percentile (*P25*), and 75th percentile (*P75*)

**Fig. 1** Box plot of $\Delta 0-3$ -CK values**Fig. 2** Box plot of $\Delta 0-3$ -Mb values

The relationships of CK-0, Mb-0, CK-max, Mb-max, $\Delta 0-3$ -CK, and $\Delta 0-3$ -Mb to adverse outcome occurrence (Table 5) were studied by logistic regression. Statistically significant relationships were found between $\Delta 0-3$ -CK values, ICU admission, and the development of MODS.

**Fig. 3** Time-dependent courses of the median CK and Mb values**Table 3** Correlations between CK-0, Mb-0, and pre-admission variables

	CK-0 med (P25–P75)	Mb-0 med (P25–P75)
Hypovolemic		
Yes	682 (450–1,431)	2,356 (450–1,431)
No	600 (400–991)	687 (398–991)
<i>p</i>	ns [§]	0.003 [§]
Skeletal fracture		
Yes	705 (450–1,431)	1,974 (804–2,838)
No	565 (398–991)	591 (352–1,862)
<i>p</i>	ns [§]	0.043 [§]
Limb fracture		
Yes	661 (460–1,412)	2200 (804–2,779)
No	653 (400–1,431)	1,033 (378–2,941)
<i>p</i>	ns [§]	ns [§]
Limb fracture ais >3		
Yes	666 (474–1,412)	2,251 (1,027–2,779)
No	640 (400–1,431)	974 (378–2,941)
<i>p</i>	ns [§]	ns [§]
Open limb fracture		
Yes	670 (639–780)	2,301 (1,730–2,665)
No	653 (400–1,431)	1,033 (396–2,890)
<i>p</i>	ns [§]	ns [§]
♀	480 (169–626)	804 (403–1,496)
♂	705 (450–1,431)	1,862 (541–2,941)
<i>p</i>	0.027 [§]	ns [§]
ISS	0.339 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	0.423 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)
<i>p</i>	0.014 [†]	ns [†]

Values are presented as the median (*med*) and 25th percentile (*P25*) and 75th percentile (*P75*)

[§] Mann–Whitney test

[£] Kruskal–Wallis test

[†] Spearman coefficients

Similarly, we observed a correlation between Mb-max and the development of ARF ($p < 0.034$).

Negative outcome results included ICU admission (60 %; mean 12 days; range 7–30 days), ARF (38 %;

Table 4 Correlations of surgery and surgery duration with CK-max, Mb-max, CK-Δ, ΔMb, Δ0-3-CK, and Δ0-3-Mb

	Surgery		<i>p</i>	
	Yes	No		
CK-max med (P25–P75)	2836 (1576–6689)	1494 (828–2572)	0.038 [§]	
Mb-max med (P25–P75)	963 (471–2175)	532 (330–1024)	ns	
Δ CK med (P25–P75)	1605 (926–4924)	388 (67–1213)	0.01 [§]	
Δ Mb med (P25–P75)	239 (5–1446)	300 (143–1464)	ns [§]	
Δ0-3-CK med (P25–P75)	652 (50–2042)	–31 (–219,631)	0.042 [§]	
Δ0-3-Mb med (P25–P75)	–1223 (–413; 3000)	–935 (–238;2236)	ns [§]	
Duration	Anesthesia duration	<i>p</i>	Surgery	<i>p</i>
CK-max med (P25–P75)	0.344 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	ns [†]	0.436 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	0.014 [†]
Mb-max med (P25–P75)	0.502 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	0.005 [†]	0.540 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	0.002 [†]
ΔCK med (P25–P75)	0.264 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	ns	0.427 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	0.017 [†]
ΔMb med (P25–P75)	0.131 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	ns	0.138 (–1 ≤ <i>R</i> ≤ 1)	ns

Values are presented as the median (*med*) and 25th percentile (*P25*) and 75th percentile (*P75*)

[§] Mann–Whitney test

[†] Spearman coefficients

Table 5 Relationships among CK, Mb, and negative outcomes (logistic regression)

			<i>p</i>	OR	IC 95 %
Δ0-3-CK × 10 ³ med (P25–P75)	MODS (no)	MODS (yes)	0.012 [§]	0.540	(0.286–1.022)
	0.553 (–0.038; 1.992)	–0.114 (–1.1633; 0.379)			
Δ0-3-CK × 10 ³ med (P25–P75)	ICU (no)	ICU (yes)	0.003 [§]	0.976	(0.897–1.083)
	1.087 (0.106; 2.847)	–0.031 (–0.441; 0.636)			
Mb max × 10 ³ med (P25–P75)	ARF (no)	ARF (yes)	0.034 [§]	1.456	(0.926;2.290)
	0.529 (0.267; 1.231)	1.099 (0.627; 2.178)			

The table shows the statistically significant relationships of CK-0, CK-max, Δ0-3-CK, Mb-0, Mb-max, and Δ0-3-Mb to adverse outcome occurrence. None of the other correlations were statistically significant

P25 25th percentile, *P75* 75th percentile, *OR* odds ratio, *IC* 95 % 95 % confidence interval

[§] Mann–Whitney test

Table 6 Correlations between ARF occurrence and negative outcomes

	ICU	MODS	Death
ARF	0.006 Ω	0.001 <i>f</i>	0.001 <i>f</i>

Ω chi-squared test, *f* Fisher's test

AKIN criteria, stage 1: 85 %, stage 2: 10 %, stage 3: 5 %, 1 patient required dialysis), MODS (21 %), and death (19 %). Table 6 shows that ARF occurrence was related to all negative outcomes.

Discussion

Despite the recognition of rhabdomyolysis as a complication of major trauma, the incidence and identification of

specific risk factors in polytrauma patients have not been studied [22–26]. Although an excellent review of trauma and surgical patients was published in 1998 by Slater and coworkers [27], the identification of risk factors in victims of serious traffic and work accidents (who enter the trauma rooms of central hospitals daily) and the approaches of trauma surgeons to this pathology—a potential complication that exacerbates negative outcomes—have been ignored. Smith and coworkers underlined the importance of this topic in a retrospective study where the influence of crush injuries was related to the development of ARF in polytrauma patients [28]. The lack of consensus around the definition of rhabdomyolysis in relation to CK level elevation (some authors consider fivefold elevations to be the maximum value) [29] and its importance in ARF development may have contributed to the scarcity of reports on

this subject. However, there is no doubt that in these patients, ARF may be multifactorial, and it is a factor that is potentially responsible for severe complications.

In polytrauma patients, rhabdomyolysis occurs due to hypoxia-induced cellular injury and increased membrane permeability. Factors that contribute to the condition include reactive hyperemia (a phenomenon that occurs secondary to slight ischemia for a short period of time), prolonged ischemia, ischemia–reperfusion injury (which may lead to or aggravate hypovolemic shock, which is common in muscle-crush syndromes) [14, 17, 18], increased capillary permeability (causing major swelling) [30], free-radical release [31, 32], lipid peroxidation [33], increased intracellular calcium (the main mediator of cell damage) [34], and leukocyte adherence with injury, as mediated by polymorphonuclear neutrophils [35]. In this model, several factors contribute to rhabdomyolysis-related ARF: (1) hypovolemia with hypoperfusion and renal vasoconstriction, which decrease glomerular filtration pressure and increase tubular water reabsorption; (2) tubular damage due to ischemia resulting from free-radical production associated with the release of Fe^{2+} ion from myoglobin; (3) hyperuricemia; and (4) hyperaciduria [13, 20].

The results of this study underscore the importance of early recognition and monitoring of rhabdomyolysis and its associated complications in polytrauma patients. While other studies have shown a strong correlation between rhabdomyolysis and crush-injury victims, this study illustrates the existence of this condition even in high-energy trauma victims. Despite the fact that the majority of these patients presented with elevated CK levels upon admission ($n = 43$), this study demonstrates the importance of closely monitoring all polytrauma patients, as a number of them developed elevated levels during their hospital stay ($n = 3$). Pre-admission risk factors for rhabdomyolysis identified in this study include crush injury and prolonged entrapment (1/3 of the cohort), limb fractures (1/4 of the cohort), massive soft-tissue injury (1/4 of the cohort), and hypovolemic shock (increasing the likelihood of muscle necrosis; almost 1/2 of the cohort). These patients are sometimes subjected to lengthy and complex surgical procedures (58 % of cases), with a median duration of 122 min. Despite the risk, we did not find clinical evidence for or a surgical procedure related to compartment syndrome in our group of patients.

We did not find any statistically significant correlation between levels of tissue injury markers and age, entrapment injury, or development of SIRS. Furthermore, in contrast to the findings reported by Smith and coworkers, we did not observe correlations of CK and Mb levels with severe/penetrating limb lesions (MSTI, LF AIS >3 , OLF, and BLF) [28]. One explanation for this finding could be

the less stringent inclusion criteria in our study. However, as seen in other studies, male subjects (bigger muscle mass) [36] and those with severe lesions (high ISS) had higher values of CK on admission. Hypovolemic shock and the presence of fracture are responsible for higher Mb-0 values. These data confirm the results already published in other works, and prove the utility of CK [17, 28] as a marker of muscle damage, but they also emphasize the importance of determining Mb when assessing this syndrome [37].

During the three-day study period, $\Delta 0$ -3-CK showed a positive variation and $\Delta 0$ -3-Mb a negative one. After admission, factors such as tourniquet use, surgery type, and DCS did not affect the values of CK-max and Mb-max, but surgery, type of surgery, anesthesia, and tourniquet time (correlated with prolonged immobilisation) did increase these parameters (the highest Mb peaks were noted in anesthesia duration and surgery). Another important aspect is the correlation of Δ CK with surgery and its duration, as found in the literature [38]. These post-admission/iatrogenic factors were related to the variation between CK at admission and the maximum CK value. $\Delta 0$ -3-CK was also more pronounced in subjects who underwent surgical procedures, and higher levels of CK were observed after surgery.

Severe complications were common: ICU admission 62 %, MODS 21 %, death 19 %, and ARF 38 %. Logistic regression did not show any correlation between CK and ARF (only between $\Delta 0$ -3-CK and both ICU admission and MODS). However, Mb-max was correlated with ARF. This could be due to a lack of stratification of CK levels in our study.

Chi-squared and Fisher's tests identified statistical relationships between patients who developed the most frequent rhabdomyolysis complication—ARF—and negative outcomes (ICU admission, MODS, and death).

Conclusion

This study identified various factors responsible for the onset and progression of rhabdomyolysis in polytrauma patients. The key findings are:

- Rhabdomyolysis occurs frequently in trauma victims, and has a higher incidence in males and those with a higher ISS
- Incidence increases with surgery and the duration of that surgery
- The presence of orthopedic injury leads to a significant increase in Mb
- The incidence of ARF is 38 %, it has a multifactorial etiology, is more common in patients with higher CK

and Mb levels, and is related to the development of severe complications

- The CK level increases with surgery and has a negative impact on outcomes such as ICU admission and MODS.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bywaters EGL, Beal D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*. 1941;1:427–32.
2. Allison RC, Bedsole HL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci*. 2003;326:79–88.
3. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients with lipid lowering-drugs. *LAMA*. 2004;292:2585–90.
4. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs abuse. *J Emerg Med*. 2000;19:51–6.
5. Foster MR. Rhabdomyolysis in lumbar spine surgery: a case report. *Spine*. 2003;28:276–8.
6. Lim JK, Ang KC, Wang SC, Kumar VP. Rhabdomyolysis following shoulder arthroscopy. *Arthroscopy*. 2006;22:1366e1–5.
7. Shing U, Scheld M. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three cases and a review. *Clin Infect Dis*. 1996;22:642–9.
8. Galvez R, Stacy J, Howley A. Exertional rhabdomyolysis in seven division-I swimming athletes. *Clin J Sports Med*. 2008;18:366–8.
9. Mikkelsen TS, Toft P. The correlation between creatine kinase and myoglobin in critical ill patients with rhabdomyolysis. *Crit Care Med*. 2004;8:S155.
10. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase. *Crit Care Med*. 2002;30:2212–5.
11. Vanholder R, Sever M, Ereik E, Lameire N. Disease of the month: rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1153–61.
12. Criddle LM. Rhabdomyolysis: pathophysiology, recognition and management. *Crit Care Nurse*. 2003;23:14–30.
13. Sharp L, Rozycki G, Feliciano D. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg*. 2004;188:801–6.
14. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004;20:171–92.
15. Gonzalez D. Crush syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33:S34–41.
16. Brown CV, Rhee P, Evans K, Demetriades D, Velmahos G. Rhabdomyolysis after penetrating trauma. *Am Surg*. 2004;70:890–2.
17. Reis ND. Mechanical muscle-crush injury and acute muscle-crush compartment syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2005;87:450–3.
18. Better OS, Rubinstein I, Reis ND. Muscle crush compartment syndrome: fulminant local oedema with threatening systemic effects. *Kid Int*. 2003;63:1155–7.
19. Heppenstall RB, Scott R, Sapega A, Park YS, Chance B. A comparative study of the tolerance of skeletal muscle to ischaemia: tourniquet application compared with acute compartment syndrome. *J Bone Surg (Am)*. 1986;68:820–8.
20. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 2007;2:210–8.
21. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Acute kidney injury network*. *Crit Care*. 2007;11:R31.
22. Sheng Z-Y. Medical support in the Tangshan earthquake: a review of the management of mass casualties and certain major injuries. *J Trauma*. 1987;21:1130–4.
23. Kuwagata Y, Oda J, Tanaka H, et al. Analysis of 2702 traumatized patients in the 1995 Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma*. 1997;43:427–32.
24. Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, et al. Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *J Trauma*. 1997;42:470–6.
25. Gunal AL, Celiker H, Dogukan A, et al. Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1862–7.
26. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landis PJM. Acute renal failure in intensive care units- causes, outcomes and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 1996;24:192–8.
27. Slater MS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. *J Am Coll Surg*. 1998;186:693–716.
28. Smith WA, Hardcastle TC. A crushing experience: the spectrum and outcome of soft tissue injury and myonephropathic syndrome at an urban south African University Hospital. *Afr J Emerg Med*. 2011;1:17–24.
29. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma*. 2004;56:1191–6.
30. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE. The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine muscle vascular permeability. *Circ Res*. 1985;57:599.
31. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemia tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312:159–63.
32. Linas SL, Whittenberg D, Repine JE. Role of xanthine oxidase in ischemia/reperfusion injury. *Am J Physiol*. 1990;258:F711–6.
33. Zager R. Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int*. 1996;49:741–51.
34. Lopez JR, Rojas B, Gonzalez MA, et al. Myoplasmic Ca^{2+} concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet*. 1995;345:424–5.
35. Harris AG, Skalat TC. Effects of leukocyte activation on capillary hemodynamics in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1993;264:H909–16.
36. Rehman J, Boglia J, Chughtai B, Sukkarieh T, et al. High body mass index in muscular patients and flank position are risk factors for rhabdomyolysis: case report after laparoscopic live-donor nephrectomy. *J Endourol*. 2006;20:646–50.
37. Wakabayashi W, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Rapid fall in myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med*. 1994;20:109–12.
38. Kumbhare D, Parkinson W, Dunlop B. Validity of serum creatine kinase as a measure of muscle injury produced by lumbar surgery. *J Spinal Disord Tech*. 2008;21:49–54.

**Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours
after severe trauma: association with severity and outcome**

António Sousa, Frederico Raposo, Sara Fonseca, Luís Valente, Filipe Duarte,
Moura Gonçalves, Diana Tuna, José Artur Paiva

Disease Markers, Volume 2015, Article ID 747036, 8 pages

Research Article

Measurement of Cytokines and Adhesion Molecules in the First 72 Hours after Severe Trauma: Association with Severity and Outcome

António Sousa,^{1,2} Frederico Raposo,³ Sara Fonseca,⁴ Luís Valente,⁵ Filipe Duarte,⁵ Moura Gonçalves,⁶ Diana Tuna,⁷ and José-Artur Paiva^{8,9}

¹Centro Hospitalar de São João (CHSJ), Porto, Portugal

²Orthopaedic Department and Emergency and Intensive Care Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

³CHSJ, Orthopaedic Department and Emergency and Intensive Care Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁴CHSJ, Anesthesiology Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁵CHSJ, Orthopaedic Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁶Centro Hospitalar São João, Orthopaedic Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁷Centro Hospitalar de São João, Clinical Pathology Department, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁸Emergency and Intensive Care Department, Centro Hospitalar São João, Alameda Professor Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

⁹Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

Correspondence should be addressed to António Sousa; antonionogueirasousa@gmail.com

Received 5 January 2015; Revised 24 February 2015; Accepted 24 February 2015

Academic Editor: Natacha Turck

Copyright © 2015 António Sousa et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction. Severity and outcome assessments are crucial in trauma. Our aim was to describe the role of a group of cytokines (TNF α , IL-6, IL-10, and HMGB-1) and ICAM-1 as severity and outcome assessment tools and their kinetics in the first 72 h after severe trauma. **Materials and Methods.** Authors designed a prospective cohort study of severe polytrauma patients (ISS > 15) in a level 1 Trauma Centre. Cytokines and ICAM-1 levels and Th1/Th2 ratios were assessed at admission, 24, 48, and 72 h. SIRS, SIRS with hypoperfusion, and shock were identified. Outcomes considered were ICU admission, ARDS, MODS, and death. **Results.** Ninety-nine patients were enrolled (median ISS: 29 and age 31). There was an early release of pro- and anti-inflammatory mediators with higher values at admission (except for ICAM-1). On admission, IL-6 was associated with ISS, IL-10 with SIRS with hypoperfusion, and HMGB-1 with shock. Several cytokines were associated with outcomes, especially IL-6 and IL-10 at 72 h with MODS and death. Low TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios at 24 and 72 h were associated with MODS and death. **Conclusions.** Pro- and anti-inflammatory responses occur simultaneously and earlier after injury. Cytokines may be useful for outcome assessment, especially IL-6 and IL-10. Low Th1/Th2 ratio at 24 to 72 h is associated with MODS and death.

1. Introduction

Mortality and disability associated with severe trauma are still a significant socioeconomic problem in developed countries [1]. Whilst primary mortality is linked to the initial injuries, particularly with severe trauma brain injury (TBI), haemorrhagic shock, and early complications such as hypothermia, acidosis, and coagulopathy (the triad of death) [2], secondary

mortality is strongly related to the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and eventually multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [3].

Severe trauma induces several neuroendocrine, metabolic, and immunologic changes. The understanding of this changes and its influence on SIRS pathophysiology, including the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS), as physiological responses to different types of

events (infection, burn, trauma, and surgery, as well as others), allowed a better understanding of the onset of severe complications. The model suggested by Bone RC, consisting of two distinct phases (an initial proinflammatory that switches to a later anti-inflammatory) was widely accepted [4]. Recently, Xiao and coworkers proposed a new paradigm for the immunological response to severe injury, based on a genomic storm with increased expression of genes in critically injured patients. They suggest that large changes in leukocyte genomic gene expression occur in the first 12 h after injury and are sustained for days or weeks; this early response occurs simultaneously for genes involved in innate and adaptive immune response. The longer and greater the magnitude of these alterations is, the more marked the immunological dysregulation is and the more the patient is prone to severe complications [5]. According to these authors, pro- and anti-inflammatory phases occur simultaneously and not sequentially and the phenotype of trauma-induced immunosuppression may not be fully manifested until days after injury.

As in other models, the outcome in severe trauma is clearly related to the SIRS and CARS progression to MODS. This process depends on a complex network of cellular elements and mediators, including proinflammatory (Th1) and anti-inflammatory (Th2) cytokines and adhesion molecules. In spite of some contradictory results, there is a consensus that the physiopathological process of endothelial injury, which leads to progressive organ failure, is strongly related not only to the initial injuries but also to the level and timing of production and release of these systemic inflammatory response mediators [6, 7]. We hypothesised that the measurement of some of these mediators in the early phase of trauma would help stratify the severity and could be associated with the outcome. We decided to study two predominantly proinflammatory cytokines (TNF α and IL-6), one anti-inflammatory cytokine (IL-10), a high mobility protein that acts as a proinflammatory molecule, but also as starter of cellular repair (HMGB-1), and an adhesion molecule closely related to endotheliitis (ICAM-1). Cytokines produced in SIRS may effect Th subset predominance and subsequent immune responses [8], namely, with predominance of early distributive shock (Th1 pattern) or protracted immunoparalysis (Th2 predominance), potentially with increased susceptibility to nosocomial infection. Therefore, we decided to assess Th1/Th2 balance and correlate it to severity and outcome variables.

The goal of our study was to describe the role of a group of cytokines and one adhesion molecule (TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1, and ICAM-1) as severity and outcome assessment tools in severe trauma. The description of their kinetics in the first 72 hours and their correlation with the existence of SIRS in the first 6 hours after severe trauma are secondary goals.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design. A prospective cohort study was carried out from January 2010 to December 2010 at Centro Hospitalar São João, Level 1 Trauma Centre, in the North of Portugal.

The hospital uses and follows a specific emergency department protocol for severe trauma patients, based on international recommendations. All consecutive adults admitted to the Trauma Room with severe polytrauma satisfying inclusion criteria were enrolled. Inclusion criteria were polytrauma, injury severity score (ISS) > 15, and age > 18 and <65 years. Exclusion criteria were death in the Trauma Room, accident-admission period longer than 360', noncompliance with the emergency department protocol for severe trauma patients, and transference to a level 2 trauma centre. Ethical approval for this work was obtained through local authority.

2.2. Collected Data, Definitions, and Outcomes. Demographic, clinical, imaging, and analytical parameters (at admission, 24, 48, and 72 hours) were obtained from the hospital clinical reports and recorded, at discharge, in a database. The initial injuries at admission were classified by ISS, based on the Abbreviated Injury Scale (AIS), always by the same investigator. The parameters necessary for the diagnosis of SIRS and SIRS with hypoperfusion (SIRS with an increase of lactate or at least one organ dysfunction as a result of the trauma) and shock (SIRS associated with hypotension refractory to fluid therapy and need of vasopressor support) were recorded. The criteria of SIRS, adult respiratory distress syndrome (ARDS) and MODS used were those proposed by the consensual conference between the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine in 1992 [9].

The negative outcomes considered were intensive care unit (ICU) admission, development of ARDS, and development of MODS and death.

2.3. Inflammatory Mediators and Adhesion Molecules Assay. Blood samples were taken at admission and 24, 48, and 72 hours later to measure serum levels of TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1, and HMGB-1. Assays were carried out by the same investigator, using the Elisa method, following technical recommendations of Biosource for TNF α , IL-6, and IL-10; R&D Systems for ICAM-1; and Shino-Test Corporation for HMGB-1.

2.4. Statistical Analysis. Serum levels of the mediators were recorded to describe their kinetics during the first 72 h after severe trauma. Association with the ISS was studied to determine its capacity to assess severity. The behaviour of the mediators and its association with the outcomes were also analysed. With the same goal, the TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios were calculated in the four time-points of the study, to assess the Th1/Th2 balance. The correlation between the mediator's levels at admission and the presence of SIRS and SIRS with hypoperfusion and shock were studied.

Statistical analysis was carried out in SPSS v.20.0. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies and continued variables by the median and as percentiles, minimums, and maximums. To test the hypotheses about categorical variables independence, Chi-square test or Fisher's exact test was applied. To test continuous variables with nonnormal distribution, Mann-Whitney test was

TABLE 1: Patients demographics, injury mechanism, ISS, SIRS (at admission), and outcomes.

	(n = 99)
Age med. (P25–P75)	31 18–60
Male/female (%)	83/17
Injury mechanism	
Traffic	81
Work	6
Other	13
ISS med. (P25–P75)	29 (17–52)
SIRS (%)	73
SIRS with hypoperfusion (%)	39
Shock (%)	17
Outcomes (%)	
UCI admission	66
ARDS	19
MODS	34
Death	28

used. Relationships between variables were assessed with Spearman's correlation coefficient. To define cut-off points in each mediator level that predict the outcomes, receiver operator characteristics (ROC) curves were constructed. The area under each ROC and 95% CI were calculated to assess discriminative power. The level of significance was $P < 0.05$.

3. Results

During the study period, 99 patients meeting inclusion criteria were enrolled. Almost 3/4 of the patients presented SIRS at admission and 17% were in shock. Concerning the outcomes, ICU admission occurred in 66% of the patients and ARDS developed in 19% and MODS developed in 34% and 28% of the patients died (Table 1).

Cytokine and adhesion molecule kinetics is depicted in Figure 1. Median TNF α at admission was 16.2 pg/mL, maintaining increased levels during the 72 h. For IL-6, higher values (459.5 pg/mL) were found at admission, with a progressive decrease along the 72 h. Median IL-10 showed the highest level at admission (74.45 pg/mL), descending sharply at 24 h. Median ICAM-1 at admission was 198 ng/mL, exhibiting a progressive discreet rise, reaching 252 ng/mL at 72 h. Median HMGB-1 was 10.3 ng/mL at admission, decreasing to around one-third of this value at 24 h. TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios evolution are presented in Figure 2.

Concerning severity assessment, ISS was strongly correlated with all negative outcomes (Table 2), but IL-6 was the only mediator correlated, at admission, with ISS ($r = 0.346$). The existence of SIRS at admission was not correlated with any of the adverse outcomes. However, both SIRS with hypoperfusion and shock at admission were correlated with ICU admission and death, but not with ARDS or MODS

development (Table 2). Regarding cytokines, ICAM-1 was correlated with the existence of SIRS, IL-10 with SIRS with hypoperfusion, and HMGB-1 with shock (Table 3).

Table 4 shows the association of the mediators' levels and the outcomes studied, depicting those for which the association had statistical significance, using Mann-Whitney test. No cytokine levels on admission were associated with ICU admission. However, IL-6 levels at 24, 48, and 72 h and IL-10 and ICAM-1 levels at 72 h were associated with this outcome. Development of ARDS was associated with IL-10 level at admission at 24, 48, and 72 h and ICAM-1 level at 48 h and IL-6 level at 72 h. MODS development was associated with ICAM-1 level at 24, 48, and 72 h, IL-10 level at 24 and 72 h, IL-6 level at 48 and 72 h, and TNF α level at 48 h. Death was associated with IL-10 level at 48 and 72 h and with IL-6 level at 72 h.

The ROC curves and AUC showed interesting cut-off points for IL-6 and IL-10 at 72 hours, associated with MODS and death. IL-6 value >294 pg/mL discriminates MODS (AUC: 0.769; 0.414–0.736) and a value >276 pg/mL discriminates death (AUC: 0.775; 0.591–0.960). IL-10 value >4.93 pg/mL discriminates MODS (AUC: 0.700; 0.506–0.841) and a value >8.24 pg/mL strongly discriminates death (AUC: 0.871; 0.715–1.000).

The relation Th1/Th2 in the four time-points was studied by the ratios TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10. Those for which the association had statistical significance, using Mann-Whitney test are shown in Table 5. At 24 hours, TNF α /IL-10 was associated with ARDS and MODS development and with death and IL-6/IL-10 with ARDS and MODS development. At 72 hours, TNF α /IL-10 was associated with ICU admission and death and IL-6/IL-10 with MODS development and death.

4. Discussion

In this group of severe trauma patients, several cytokine measurements during the first 72 hours after trauma were associated with several negative outcomes, namely, IL-6 and IL-10 at 72 h with MODS development and death. Low TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios at 24 hours and at 72 hours were associated with negative outcomes, namely, MODS development and death. In fact, there was an early release of pro- and anti-inflammatory cytokines (TNF α , IL-6, IL-10, and HMGB-1) and adhesion molecule (ICAM-1), the highest values occurring on admission, for all biomarkers except ICAM-1. On admission, IL-6 was associated with ISS, IL-10 with SIRS with hypoperfusion, and HMGB-1 with shock.

The inflammatory mediators and adhesion molecules are decisive in the physiopathology of trauma systemic inflammatory process. TNF α is a proinflammatory mediator. It appears in circulation very early (first 1–2 h), being fundamental in the activation of SIRS. It has a half-life of approximately 20 min disappearing from circulation in around 6 hours, which might reduce its role in severity assessment with contradictory results reported in the literature [6]. IL-6 has mainly not only pro- but also anti-inflammatory actions and an important role in endothelial adhesion [10]. It appears

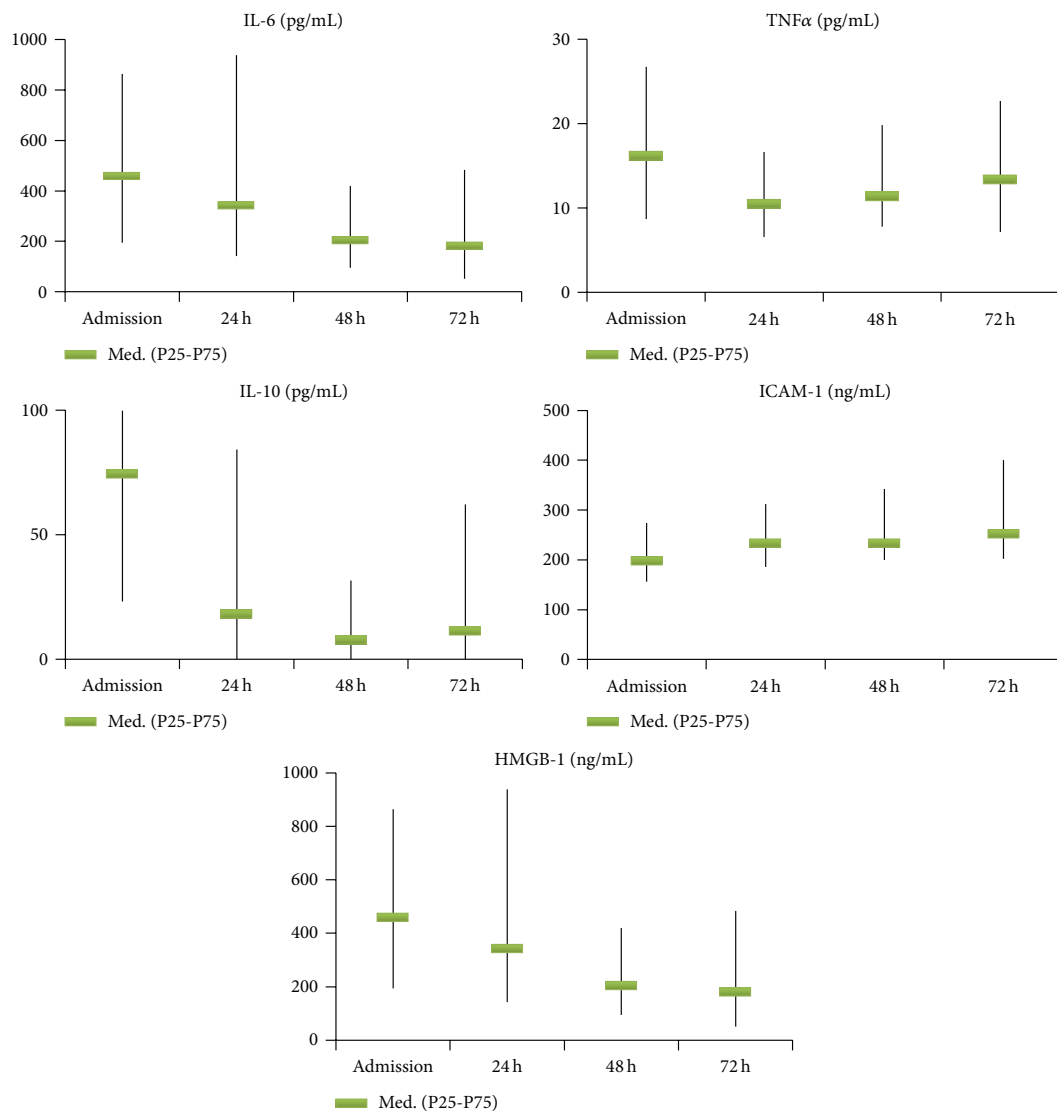


FIGURE 1: Levels of cytokines, ICAM-1, and HMGB-1 on admission and at 24, 48, and 72 hours ($n = 99$).

early in circulation after trauma (1–4 hours), remaining for a few days [6]. HMGB-1 is a structural nuclear protein linked to the DNA, promoting the recruitment of mononuclear cells and starting the process of cellular repair [11] and acting as an indicator of necrosis and as a proinflammatory cytokine in the processes of ischemia, burn, sepsis, trauma, oncological diseases, and inflammatory illnesses [12]. IL-10 has an important function in the anti-inflammatory phase, being traditionally considered as a late mediator associated with CARS. ICAM-1 is an adhesion molecule associated with endotheliitis and plays an important role in the physiopathological process of SIRS-MODS [13]. This overwhelming systemic inflammation may lead to cellular oedema hypoxia

death, with consequent parenchymal lesion and progressive organ dysfunction (MODS) [14]. The classical paradigm of an initial proinflammatory response that switches later to anti-inflammatory response, as proposed by Bone [4], seems to be contradicted by kinetics of the mediators in our study, much more supporting Xiao's model [5]. In fact, the highest values of both Th1 and Th2 cytokines were found at admission, few hours after injury. Actually, IL-10 levels, a Th2 cytokine, decreased markedly in the first 24 hours. Only the adhesion molecule ICAM-1 showed a slightly creeping curve along the 72 hours.

In our study, SIRS with hypoperfusion and shock were associated with ICU admission and death, as previously

TABLE 2: Relationship between age, ISS, and SIRS classification on admission and the outcomes ($n = 99$).

		ICU admission		ARDS		MODS		Death	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Age*	Med.	34	22	39	29	32	30	27	31
	P25–P75	18–62	18–54	24–65	18–60	18–62	18–58	18–65	18–58
	<i>P</i> *	0.019		0.008		0.149		0.750	
ISS*	Med.	30	22	35	29	30	26	34	28
	P25–P75	19–54	15–38	17–66	17–48	21–59	17–45	25–54	17–45
	<i>P</i>	0.001		0.012		0.006		0.002	
SIRS ($n = 73$)	<i>n</i>	50	23	17	56	26	47	21	52
	%	68	32	76	24	36	64	29	71
	<i>P</i> **	0.518		0.078		0.655		0.858	
SIRS with hypoperfusion ($n = 39$)	<i>n</i>	33	6	11	27	16	23	17	22
	%	85	15	29	71	41	59	44	56
	<i>P</i> **	0.002		0.057		0.259		0.006	
Shock ($n = 17$)	<i>n</i>	17	0	6	11	9	8	14	3
	%	100	0	38	62	53	47	82	18
	<i>P</i> **	0.001		0.077***		0.076		< 0.001	

*Mann-Whitney test, **chi-square test (Pearson), and ***exact test of Fisher.

TABLE 3: Relationship between mediators' levels and degree of inflammatory response (Mann-Whitney test).

		SIRS		SIRS with hypoperfusion		Shock	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No
IL-10 (admission) pg/mL	Med.			122.5	51.9		
	P25–P75			38.4–239	13.2–118		
	<i>P</i>			0.01			
IL-10 (24 h) pg/mL	Med.	9.19	0.1	13.3	1.16		
	P25–P75	0.1–23	0.1–2.45	4.34–25.6	0.1–10.3		
	<i>P</i>	0.007		0.002			
ICAM-1 (admission) ng/mL	Med.	252	180				
	P25–P75	210–338	147–241				
	<i>P</i>	0.04					
HMGB-1 (admission) ng/mL	Med.					15.9	8.4
	P25–P75					5.37–30.1	2.6–16
	<i>P</i>					0.047	

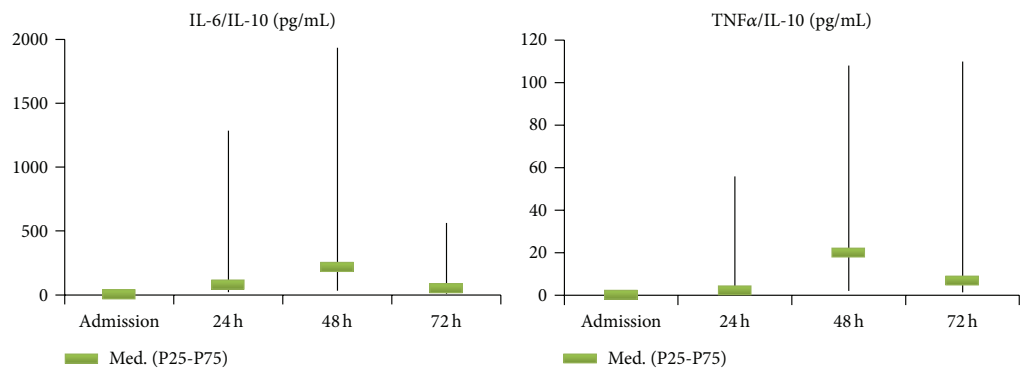


FIGURE 2: TNFα/IL-10 and IL-6/IL-10 ratios on admission and at 24, 48, and 72 h.

TABLE 4: Relationship between mediators and the outcomes (Mann-Whitney test).

		Yes Med. (P25–P75)	No Med. (P25–P75)	P
ICU admission				
IL-6 pg/mL	24 h	569 (177–1440)	190 (131–439)	0.006
	48 h	315 (140–567)	117 (60–204)	0.001
	72 h	295 (129–585)	53.7 (29.1–171)	0.001
IL-10 pg/mL	72 h	3.35 (0.1–15.2)	0.1 (0.1–4.0)	0.0019
ICAM-1 ng/mL	72 h	272 (206–445)	222 (191–316)	0.048
ARDS				
IL-6 pg/mL	72 h	419 (135–622)	145 (36.4–429)	0.036
	Admission	128 (102–187)	51.1 (16.4–146)	0.007
IL-10 pg/mL	24 h	13.1 (8.3–46.8)	3.6 (0.1–14.3)	0.003
	48 h	6.7 (0.1–23.3)	0.1 (0.1–4.3)	0.035
	72 h	10.8 (1.2–16.3)	0.1 (0.1–5.4)	0.015
ICAM-1 ng/mL	48 h	342 (234–457)	225 (196–311)	0.031
MODS				
IL-6 pg/mL	48 h	319 (242–711)	169 (86–344)	0.034
	72 h	405 (129–1184)	112 (36–271)	0.002
IL-10 pg/mL	24 h	10.2 (3.6–25.6)	1.2 (0.1–14.3)	0.008
	72 h	10.8 (1.2–17.7)	0.1 (0.1–3.6)	<0.001
ICAM-1 ng/mL	24 h	306 (220–370)	202 (178–287)	0.018
	48 h	296 (230–486)	220 (194–300)	0.034
	72 h	307 (200–614)	240 (202–322)	0.002
TNF α pg/mL	48 h	17.8 (10.4–24)	10.3 (6.4–16.4)	0.016
Death				
IL-6 pg/mL	72 h	441 (197–1527)	144 (47–445)	0.024
IL-10 pg/mL	48 h	10.9 (0.1–16.8)	0.1 (0.1–4)	0.025
	72 h	19.1 (11.6–40.6)	0.1 (0.1–5.0)	0.001

TABLE 5: Relationship between TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 ratios and outcome.

	P25	Med.	P75	P25	Med.	P75	P*
ICU admission		No			Yes		
TNF α /IL-10 at 72 h	5.18	55.1	136.5	0.88	3.53	98.5	0.038
ARDS		No			Yes		
TNF α /IL-10 at 24 h	0.62	3.14	70.15	0.20	0.78	2.63	0.013
IL-6/IL-10 at 24 h	33.53	174.07	1360	9.08	22.31	46.7	0.004
MODS		No			Yes		
TNF α /IL-10 at 24 h	0.56	4.20	95.5	0.31	1.22	3.22	0.028
IL-6/IL-10 at 24 h	33.5	472.59	1420	15.5	45.24	148.3	0.008
IL-6/IL-10 at 72 h	27.9	126	772	20.1	39.9	94.6	0.002
Death		No			Yes		
TNF α /IL-10 at 24 h	0.69	2.97	66.6	0.22	0.64	4.51	0.028
TNF α /IL-10 at 72 h	2.69	44.45	123	0.46	1.65	2.54	0.002
IL-6/IL-10 at 72 h	23.3	106.03	1060	12.6	35.66	46.1	0.037

*Mann-Whitney test.

described [15], while SIRS without hypoperfusion or shock did not, probably for being too unspecific as a marker of severity. ICAM-1, IL-10, and HMGB-1 levels at admission were associated, respectively, with SIRS and SIRS with hypoperfusion and shock. The association of HMGB-1 with shock in trauma confirms results obtained by Cohen et al. [7], although in their study the association extended also to SIRS and SIRS with hypoperfusion.

Severity assessment in trauma is classically based on anatomical scores, namely, the ISS [16], combined or not with physiological variables and age. However, anatomical damage seems to be associated with more marked systemic inflammation and endotheliitis, as shown by the association between IL-6 levels at admission and ISS in our study and other studies [17, 18]. Finally, systemic inflammation is a driver of organ dysfunction and worse outcome.

In our study, all inflammatory mediators tested, except for TNF α and HMGB-1, were associated with several negative outcomes, as ICU admission and ARDS and MODS development or death. However, at admission, only IL-10 was associated with one of the outcomes, namely, ARDS development. TNF α early disappearance might reduce its importance for severity or outcome assessment, with contradictory results reported in the literature [6] and, in our study, its discriminative power was negligible. The strongest associations, in our study, were shown by IL-6 and IL-10 at 48 and 72 h for ARDS or MODS development or death. The associations of IL-6 and IL-10 levels at 72 h with mortality were particularly relevant. In previous studies, IL-6 levels above 500 pg/mL had been shown to be related to MODS and death [19]. In our study, at least one of the measurements of IL-6 in the first 72 hours was associated with all the outcomes considered and IL-6 at 72 hours was associated with four of them. The associations between IL-6 at 72 hours and MODS development (AUC = 0,769 for a cut-off > 294 pg/mL) and death (AUC = 0,775 for a cut-off > 276 pg/mL) were especially relevant. An increase of IL-10 in serum and in alveolar lavage was reported as being associated with ARDS in trauma [20, 21] and our study shows that IL-10 levels at admission and at 24, 48, and 72 hours were associated with the development of ARDS. Our study also confirms its association with outcome, suggested by others [22], as IL-10 levels at 72 hours were correlated with MODS development (AUC = 0,700 for a cut-off level > 4,93 pg/mL) and especially with death (AUC = 0,871 for a cut-off level > 8,24 pg/mL). ICAM-1, as IL-6, is a marker of endothelial inflammation and dysregulation and its levels have also been shown, in previous studies, to be correlated with the severity of the lesions and with MODS [17, 23]. In our study, ICAM-1 levels at 24, 48, and 72 hours were associated with MODS development but not with death and the association was much weaker than that for IL-6 and IL-10 at 72 hours. The fact that the strongest correlations occurred at 72 hours may be a marker of the importance of therapy in the first couple of days after trauma for the outcome and also suggest that the persistence of raised levels of pro- and anti-inflammatory cytokines may be a driver, or at least a marker, of progressive and irreversible organ dysfunction. Our study also shows that having lower Th1 ratio (TNF α or IL-6) than Th2 (IL-10) cytokines ratio, at 24 to 72 hours after

trauma, is associated with the worst outcome, namely, ARDS and MODS development and death. This association may be due to the fact that the predominance of Th2 cytokines may lead to immunoparalysis that generates a higher incidence of nosocomial infection, worsening prognosis. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression has been shown to be associated with the development of sepsis after trauma [24]. Therefore, assessment of inflammatory response in early severe trauma should be included in studies regarding early stratification of outcome, allowing a more solid decision regarding ICU admission and the identification of a population of trauma patients prone to the acquisition of nosocomial infection. In the near future, modulation of Th cell subset predominance may become a novel therapeutic option in the treatment of severe trauma.

Authors recognise some limitations, namely, the small sample size, with the fact that it is a single centre study and the absence of data on nosocomial infection.

5. Conclusions

Our study suggests that pro- and anti-inflammatory responses occur simultaneously and in an early phase after injury and that cytokine measurement may be useful for outcome assessment, especially IL-6 and IL-10, 48 to 72 hours after trauma. Having a lower Th1 ratio than Th2 ratio at 24 to 72 hours after trauma is associated with the worst outcome, namely, MODS development and mortality.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the topics of this paper.

References

- [1] F. Lecky, M. Woodford, and D. W. Yates, "Trends in trauma care in England and Wales 1989–97," *The Lancet*, vol. 355, no. 9217, pp. 1771–1775, 2000.
- [2] B. Mitra, F. Tullio, P. A. Cameron, and M. Fitzgerald, "Trauma patients with the 'triad of death,'" *Emergency Medicine Journal*, vol. 29, no. 8, pp. 622–625, 2012.
- [3] R. A. Cherry, T. S. King, D. E. Carney, P. Bryant, and R. N. Cooney, "Trauma team activation and the impact on mortality," *Journal of Trauma—Injury, Infection and Critical Care*, vol. 63, no. 2, pp. 326–330, 2007.
- [4] R. C. Bone, "Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)," *Annals of Internal Medicine*, vol. 125, no. 8, pp. 680–687, 1996.
- [5] W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok et al., "A genomic storm in critically injured humans," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 208, no. 13, pp. 2581–2590, 2011.
- [6] P. V. Giannoudis, F. Hildebrand, and H. C. Pape, "Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome?" *The Journal of Bone and Joint Surgery—British Volume*, vol. 86, no. 3, pp. 313–323, 2004.
- [7] M. J. Cohen, K. Brohi, C. S. Calfee et al., "Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma

- in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion," *Critical Care*, vol. 13, no. 6, article R174, 2009.
- [8] H. Iwasaka and T. Noguchi, "Th1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS)," *Nippon Rinsho*, vol. 62, no. 12, pp. 2237–2243, 2004.
 - [9] "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis," *Critical Care Medicine*, vol. 20, no. 6, pp. 864–874, 1992.
 - [10] A. Lenz, G. A. Franklin, and W. G. Cheadle, "Systemic inflammation after trauma," *Injury*, vol. 38, no. 12, pp. 1336–1345, 2007.
 - [11] J. R. Klune, R. Dhupar, J. Cardinal, T. R. Billiar, and A. Tsung, "HMGB1: endogenous danger signaling," *Molecular Medicine*, vol. 14, no. 7-8, pp. 476–484, 2008.
 - [12] L. Ulloa and D. Messmer, "High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe," *Cytokine & Growth Factor Reviews*, vol. 17, no. 3, pp. 189–201, 2006.
 - [13] P. F. Stahel, W. R. Smith, and E. E. Moore, "Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma," *Injury*, vol. 38, no. 12, pp. 1409–1422, 2007.
 - [14] T. Tsukamoto, R. S. Chanthaphavong, and H.-C. Pape, "Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma," *Injury*, vol. 41, no. 1, pp. 21–26, 2010.
 - [15] C. Martin, C. Boisson, M. Haccoun, L. Thomachot, and J.-L. Mege, "Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor- α and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma," *Critical Care Medicine*, vol. 25, no. 11, pp. 1813–1819, 1997.
 - [16] M. N. Chawda, F. Hildebrand, H. C. Pape, and P. V. Giannoudis, "Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system?" *Injury*, vol. 35, no. 4, pp. 347–358, 2004.
 - [17] P. V. Giannoudis, R. M. Smith, C. W. Ramsden, D. Sharples, R. A. Dickson, and P. J. Guillou, "Molecular mediators and trauma: effects of accidental trauma on the production of plasma elastase, IL-6, sICAM-1, and sE-selectin," *Injury*, vol. 27, no. 5, p. 372, 1996.
 - [18] F. Gebhard, H. Pfetsch, G. Steinbach, W. Strecker, L. Kinzl, and U. B. Brückner, "Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?" *Archives of Surgery*, vol. 135, no. 3, pp. 291–295, 2000.
 - [19] H.-C. Pape, M. van Griensven, J. Rice et al., "Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers," *Journal of Trauma*, vol. 50, no. 6, pp. 989–1000, 2001.
 - [20] K. Raymondos, M. U. Martin, T. Schudlach et al., "Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma," *Injury*, vol. 43, no. 2, pp. 189–195, 2012.
 - [21] W. Y. Park, R. B. Goodman, K. P. Steinberg et al., "Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 164, no. 10 I, pp. 1896–1903, 2001.
 - [22] R. M. Smith, P. V. Giannoudis, M. C. Bellamy, S. L. Perry, R. A. Dickson, and P. J. Guillou, "Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing," *Clinical Orthopaedics & Related Research*, vol. 373, pp. 233–240, 2000.
 - [23] M. M. Law, H. G. Cryer, E. Abraham et al., "Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in severely injured trauma patients," *Journal of Trauma*, vol. 37, no. 1, pp. 100–110, 1994.
 - [24] A. Cheron, B. Floccard, B. Allaouchiche et al., "Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma," *Critical Care*, vol. 14, no. 6, article R208, 2010.

HMGB-1 may be markers of haematological dysfunction after severe trauma

António Sousa, José Artur Paiva, Sara Fonseca, Luís Valente, Frederico Raposo,
Moura Gonçalves, Luís de Almeida

Aprovado para publicação (*Emergency Medicine: Open Access*)

Biomedical Journals

HMGB-1 levels may be markers of haematological dysfunction after severe trauma

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	Biomedical Journals-15-1840R1
Full Title:	HMGB-1 levels may be markers of haematological dysfunction after severe trauma
Short Title:	
Article Type:	Research Article
Section/Category:	Emergency Medicine: Open Access
Keywords:	HMGB-1, polytrauma, shock, coagulopathy, thrombocytopenia, haematological dysfunction
Corresponding Author:	António Sousa, MD. Porto, PORTUGAL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	António Sousa, MD.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	António Sousa, MD. José Artur Paiva, MD PhD Sara Fonseca, MD. Luís Valente, MD. Frederico Raposo, MD. António Moura Gonçalves, MD. Luís De Almeida, MD PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	PORTUGAL
Abstract:	<p>Introduction: HMGB-1 is a nuclear protein that acts as an alarmin to tissue repair in sepsis and is one of multiple mediators in the systemic inflammatory response (SIRS). Its role in clinical models of severe trauma is less well studied.</p> <p>Objectives: The aim of this study was to study the release pattern of HMGB-1 in the first 72 hours after severe trauma and the association of HMGB-1 levels with tissue damage, shock, coagulation disorders and thrombocytopenia.</p> <p>Materials and Methods: A prospective cohort study enrolling all adult trauma patients with injury severity score (ISS)>15 admitted to a Trauma Room. Analytical variables assessed were: creatine kinase (CK), myoglobin (MIO) lactate, coagulation times and platelets at admission; HMGB-1 levels were measured at admission, 24, 48 and 72h.</p> <p>Results: Ninety-nine patients were enrolled with median ISS of 29, age 31(18-60) years and 83% were male. Shock was found in 17%, hyperlactacidemia in 46%, coagulopathy in 26%, and thrombocytopenia in 19%. Outcomes were ICU admission-66%, MODS-34%, and Death-28%. The HMGB-1 highest level was found at admission. The study showed correlations between HMGB-1 and shock at admission ($p<0,047$), coagulopathy at 24h ($p<0,01$), and thrombocytopenia at 48h ($p<0,026$). Coagulopathy was associated with death and thrombocytopenia with ICU admission and death. HMGB-1 did not show correlation with ISS, CK or MIO or with any of the outcomes.</p> <p>Conclusions: In this group of patients HMGB-1 levels at admission, at 24 h and at 48h</p>

	after severe trauma were respectively associated with the existence of shock, coagulopathy and thrombocytopenia.
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	Thank you for your comments. I have made all reviewers suggestions.

TITLE:

HMGB-1 levels may be markers of haematological dysfunction after severe trauma

AUTHORS:

António Sousa, MD. (corresponding author)

Email: antonionogueirasousa@gmail.com

Affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto. Orthopaedic Department. Emergency and Intensive Care Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Mailing address: Rua Marta Mesquita da Câmara, nº 110 A4 2º Drt, 4150-485 Porto

Tel.: +351912225969 / Fax: +351226174699

José Artur Paiva, MD PhD.

Email: josearturpaiva@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Emergency and Intensive Care Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Sara Fonseca, MD.

Email: xanasfonseca@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Anesthesiology Department – Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Luís Valente, MD.

Email: valenteluis@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Frederico Raposo, MD.

Email: fred_raposo@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Orthopaedic Department. Emergency and Intensive Care Department – Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Moura Gonçalves, MD.

Email: amouragoncalves@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Luís de Almeida, MD PhD.

Email: luisalmeida04@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

ABSTRACT

Introduction: HMGB-1 is a nuclear protein that acts as an alarmin to tissue repair in sepsis and is one of multiple mediators in the systemic inflammatory response (SIRS). Its role in clinical models of severe trauma is less well studied.

Objectives: The aim of this study was to study the release pattern of HMGB-1 in the first 72 hours after severe trauma and the association of HMGB-1 levels with tissue damage, shock, coagulation disorders and thrombocytopenia.

Materials and Methods: A prospective *cohort* study enrolling all adult trauma patients with injury severity score (ISS)>15 admitted to a Trauma Room. Analytical variables assessed were: creatine kinase (CK), myoglobin (MIO) lactate, coagulation times and platelets at admission; HMGB-1 levels were measured at admission, 24, 48 and 72h.

Results: Ninety-nine patients were enrolled with median ISS of 29, age 31(18-60) years and 83% were male. Shock was found in 17%, hyperlactacidemia in 46%, coagulopathy in 26%, and thrombocytopenia in 19%. Outcomes were ICU admission-66%, MODS-34%, and Death-28%. The HMGB-1 highest level was found at admission. The study showed correlations between HMGB-1 and shock at admission ($p<0,047$), coagulopathy at 24h ($p<0,01$), and thrombocytopenia at 48h ($p<0,026$). Coagulopathy was associated with death and thrombocytopenia with ICU admission and death. HMGB-1 did not show correlation with ISS, CK or MIO or with any of the outcomes.

Conclusions: In this group of patients HMGB-1 levels at admission, at 24 h and at 48h after severe trauma were respectively associated with the existence of shock, coagulopathy and thrombocytopenia.

Keywords: HMGB-1, polytrauma, shock, coagulopathy, thrombocytopenia, haematological dysfunction

Conflicts of interest: None declared

No support for the work in the form of grants, equipment, drugs, or any combination of these.

Introduction

HMGB-1 is a structural protein bound to nuclear DNA, participating in the transcription process and stabilizing nucleosomes. Its release into the circulation occurs passively from necrotic cells and actively from mononuclear cells [1]. Published studies suggest that HMGB-1 acts as an alarmin in the stimulation and modulation of several mediators of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), following microbial sepsis in human [2] and in experimental models [3]. In aseptic SIRS models, such as severe trauma, HMGB-1 acts in the extracellular milieu signaling important cell necrosis through the TLR4 and RAGE receptors [4]. Through this function, it promotes the recruitment of mononuclear cells (allowing the removal of necrotic cells) and initiates the process of cell repair, having a chemotactic effect on smooth muscle cells, vascular stem cells and endothelial cell precursors [5] and inducing repair of skeletal muscle cells [6]. Besides acting on tissue repair processes, it also acts as a pro-inflammatory cytokine in pathological processes such as ischemia, burns, sepsis, inflammatory diseases, malignancies and trauma [4]. Its pro-inflammatory action leads to stimulation of cytokine production (IL-6, IL-12, TNF, IL-1 alpha and IL-8) from monocytes, neutrophils, dendritic cells, T cells and endothelial cells [7] and to increased expression of ICAM-1 and VCAM-1 on the surface of endothelial cells, enhancing adhesion of inflammatory cells [8]. HMGB-1 has been associated with development of coagulopathy and tissue hypoperfusion and with worst outcome in experimental models of trauma-related SIRS and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [9, 10, 11, 12, 13].

The aim of this study was to study the release pattern of HMGB-1 in the first 72 hours after severe trauma and the association of HMGB-1 levels with tissue damage, shock, coagulation disorders and thrombocytopenia.

Materials and methods

A prospective cohort study was carried out during 12 months at a Level 1 Trauma Centre, in the North of Portugal. All consecutive adults admitted to the Trauma Room with severe polytrauma satisfying inclusion criteria were enrolled. Inclusion criteria were polytrauma, injury severity score (ISS) >15, and age > 18 and <65 years. Exclusion criteria were death in the Trauma Room, accident-admission period longer than 360 minutes, noncompliance with the emergency department protocol for severe trauma patients, and transference to a level 2 trauma centre. Ethical approval for this work was obtained through local authority. This was a substudy of a larger study recently published (*Disease Markers*, February 2015, *Hindawi Publishing Corporation*) [14]. All patients were assessed and treated according to a specific emergency department protocol for severe trauma patients, based in international recommendations. Demographic, clinical and injury mechanism, severity scores and analytical parameters were obtained at admission and HMGB-1 was measured at admission and at 24, 48 and 72 hours, by the same researcher, using the Elisa method, following technical recommendations of SHINO-TEST CORPORATION®. SIRS and MODS criteria used were those proposed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine 1992 Consensus Conference [15]. Shock (SIRS associated with hypotension refractory to fluids and requiring vasopressor support), hyperlactacidemia (serum lactate > 4 mmol/L), coagulopathy (increase by 1.5 of either activated partial thromboplastin time (APTT) or prothrombin time (PT)), thrombocytopenia (platelets <150,000) at admission, were recorded. Outcomes considered were ICU admission, MODS and death.

Statistical analysis was carried out in SPSS v.20.0. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies and continued variables by the median and as percentiles, minimums and maximums. To test the hypotheses about categorical variables independence, Chi-square test or Fisher's exact test was applied. To test

continuous variables with no normal distribution, Mann-Whitney test was used. Relationships between variables were assessed with Spearman's correlation coefficient. Logistic regression was used to study the relationship between HMGB-1 and outcomes. The level of significance was $P < 0.05$.

Results

The 99 patients meeting the inclusion criteria had a median age of 31(18-60) years, median ISS of 29 (17-52) and 83% were male. Injury mechanisms were: traffic accident-81%, work accident-6% and other-13%. Shock, hyperlactacidemia, coagulopathy and thrombocytopenia occurred in 17, 46, 26 and 19%, respectively. Sixty-six percent of the patients were admitted to the ICU, 34% developed MODS and 28% died.

The highest levels of HMGB-1 occurred at admission (median level 10,3ng/mL), decreasing to about one third at 24h and maintaining stable levels from 48 to 72h (table 1).

No correlation was found between HMGB-1 levels and ISS score, CK, MIO or lactate at admission (Mann-Whitney test). HMGB-1 levels were associated with shock at admission (table 2). HMGB-1 levels at 24 hours were associated with coagulopathy and at 48 hours with thrombocytopenia (table 2). Coagulopathy was associated with death and thrombocytopenia with ICU admission and death (table 3). No association was found between HMGB-1 levels and the outcomes considered.

Discussion

In this study, increased levels of HMGB-1 were found at an early phase after severe trauma, with higher values at admission. In spite of being considered an alarmin after cell necrosis, HMGB-1 level was not correlated with ISS and tissue damage markers, as CK and MIO. However, a good correlation was found between HMGB-1 levels during the first 48 hours and shock, thrombocytopenia and coagulopathy.

In human trauma, highest levels of HMGB-1 have been described to occur at an early stage [16,17]. In our group of severe trauma patients, the high HMGB-1 level was also found at admission (first 6 hours after trauma). The value (10,3ng/mL) is clearly lower than levels published by other authors in the first 2-6 hours [18], but similar to those found by *Cohen et al* [19] and *Giannoudis et al* [16]. In our study, as in *Peltz et al* [18] and contrary to *Cohen et al* [19], HMGB-1 did not correlate with injury severity or with tissue injury markers, such as MIO or CK, and therefore cannot be used as an alarmin signaling important cell necrosis [4]. Literature is inconsistent regarding the association between HMGB-1 levels after trauma and hypoperfusion parameters as shock and arterial base deficit (BD). *Cohen et al* showed that it HMGB-1 was correlated with BD [19], but *Peltz et al* didn't find correlation with BD or with shock [18]. We have found an association between HMGB-1 level at admission and the existence of shock, but not with hyperlactacidemia (lactate>4mm/mL), an analytic parameter of hypoperfusion.

Haematological dysfunction, either coagulopathy or thrombocytopenia, are related with poor outcomes in trauma [20], and our study confirms these data, as coagulopathy was associated with death and thrombocytopenia with ICU admission and death. In our population of patients, HMGB-1 levels at 24 hours were associated with coagulopathy, defined as an increase by 1.5 of APTT or PT, and HMGB-1 at 48 hours was associated with thrombocytopenia. Our data, such as those of *Cohen et al* [19] seem to confirm data from experimental models of trauma-related SIRS and MODS, linking HMGB-1 to haematological dysfunction induced by systemic inflammation. However, we

have found no correlation between HMGB-1 levels at 0, 24, 48 and 72 hours and any of the outcome variables studied, namely ICU admission, MODS development and death, probably because the outcome in trauma is clearly multifactorial and both dependant on the initial lesions and syndrome and on hospital acquired second-hit lesions.

Conclusions

This study shows that HMGB-1 is released soon after severe trauma, reaching its highest level at emergency department admission. HMGB-1 levels in the first 48 hours were associated with shock, thrombocytopenia and coagulopathy. Further studies are needed to prove HMGB-1 as a marker of haematological dysfunction and systemic inflammation after severe trauma, in face of these results, tight monitoring and control of coagulation parameters to avoid persistent bleeding is advisable in patients with augmented HMGB-1 level.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the topics of this paper.

References

- 1) Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB-1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005;5:331-42.
- 2) Gibot S, Massin F, Cravoisy A, et al. High-mobility group box 1 protein plasma concentrations during septic shock. *Intensive Care Med* 2007;33:1347-53.
- 3) Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999; 285(5425):248-251. [PubMed: 10398600].
- 4) Fink MP. Bench-to-bedside review: High-mobility group box 1 and critical illness. *Critical Care* 2007, 11:229.
- 5) Klune et al. HMGB-1: Endogenous Danger Signaling. *J Mol Med* 14 (7-8)476-484, July-August 2008.
- 6) De Mori R et al. Multiple Effects of High Mobility Group Box Protein 1 in Skeletal Muscle Regeneration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2377-2383.
- 7) Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB 1) protein: Friend and foe. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 17 (2006) 189-201
- 8) Treutiger CJ et al. (2003) High mobility group 1B-box mediates activation of human endothelium. *J. Intern. Med.* 254:375-85
- 9) Levy RM, Mollen KP, Prince JM, Kaczorowski DJ, Vallabhaneni R, Liu S, Tracey KJ, Lotze MT, Hackam DJ, Fink MP, Vodovotz Y, Billiar TR. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Oct;293(4):R1538-44. Epub 2007 Jul 25.
- 10) Ombrellino M, Wang H, Ajemian MS, Talhouk A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. Increased serum concentrations of high-mobility-group protein 1 in haemorrhagic shock. *Lancet*. 1999; 354(9188):1446-1447. [PubMed: 10543678].

- 11) Yang R, Harada T, Mollen KP, Prince JM, Levy RM, Englert JA, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Yang H, Tracey KJ, et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock. *Mol Med*. 2006; 12(4–6):105–114. [PubMed: 16953558].
- 12) Stahel PF, Smith WR, Moore EE: Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury* 2007, 38:1409-1422.
- 13) Baker SP, O'Neill B, Haddon Jr W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;14:187–96.
- 14) António Sousa, Frederico Raposo, Sara Fonseca, Luís Valente, Filipe Duarte, Moura Gonçalves, Diana Tuna and José Artur Paiva. Measurement of Cytokines and Adhesion Molecules in the First 72 Hours after Severe Trauma: Association with Severity and Outcome. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2015, Article ID 747036, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/747036>
- 15) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun;20(6):864-74.
- 16) Peter V. Giannoudis, Ravi Mallina, Paul Harwood, Sarah Perry, Emilio Delli Sante, Hans Christoph Pape. Pattern of release and relationship between HMGB-1 and IL-6 following blunt trauma. *Injury, Int. J. Care Injured* 41 (2010) 1323–1327.
- 17) Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003; 54(5): 898–905. discussion 905–907. [PubMed: 12777902].
- 18) Erik D. Peltz, Ernest E. Moore, Phillip C. Eckels, Sagar S. Damle, Yuko Tsuruta, Jeffrey L. Johnson, Angela Sauaia, Christopher C. Silliman, Anirban Banerjee, and Edward Abraham. HMGB-1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock*. 2009 July; 32(1):17-22.

- 19) Mitchell J Cohen, Karim B, Carolyn SC, Pamela R, Brian BC et al. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2009 Jan,13: R174.
- 20) Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T: Acute traumatic coagulopathy. *The Journal of trauma* 2003, 54:1127-1130.

Table 1

[Click here to download Table Table 1.docx](#) 

Table 1- HMGB-1 levels on admission and at 24,48 and 72 hours

	Admission	24h	48h	72h
med (P05-P95)				
HMGB-1 (ng/mL)	10,3 (1,0-52,6)	3,00 (1,0-19,6)	4,25 (1,0-22,0)	3,46 (1,0-17,5)

Table 2 – Association between HMGB-1 (ng/mL) and shock, thrombocytopenia and coagulopathy (*Mann-Whitney test*)

Coagulopathy			
		yes	no
HMGB-1 (24h)	med	4,40	1,73
	P05-P95	0,33-21,8	0,17-14,5
	<i>p</i>	0,01	
Thrombocytopenia			
HMGB-1 (48h)	med	4,8	1,55
	P05-P95	0,5-22	0,3-15
	<i>p</i>	0,026	
Shock			
HMGB-1 (admission)	med	15,9	8,40
	P05-P95	1,12-77,9	0,52-44,4
	<i>p</i>	0,047	

Table 3 – Association between coagulopathy and thrombocytopenia and outcomes (*Chi-square test - Pearson*)

		ICU admission		MODS		Death	
		no	yes	no	yes	no	yes
Coagulopathy	no	24 (36)	42 (64)	44 (67)	22 (33)	53 (80)	14 (54)
	yes	6 (23)	20 (77)	15 (58)	11 (42)	13 (20)	12 (46)
	n (%)	<i>p</i>		<i>ns</i>		<i>0,010</i>	
Thrombocytopenia	no	31 (39)	2 (11)	56 (70)	9 (47)	63 (79)	8 (42)
	yes	49 (61)	17 (89)	24 (30)	10 (53)	17 (21)	11 (58)
	n (%)	<i>p</i>		<i>ns</i>		<i><0,001</i>	

**Impact and weight of trauma load and inflammation load variables
on the severity and outcome of major trauma patients**

António Sousa, Sara Fonseca, Frederico Raposo, Luís Valente, Filipe Duarte, Nuno Neves,
João Tiago Guimarães, Luís de Almeida, José Artur Paiva

Aprovado para publicação (*Emergency Medicine: Open Access*)

Biomedical Journals

Impact and weight of trauma load and inflammation load variables on the severity and outcome of major trauma patients

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	Biomedical Journals-15-1978R1
Full Title:	Impact and weight of trauma load and inflammation load variables on the severity and outcome of major trauma patients
Short Title:	
Article Type:	Research Article
Section/Category:	Emergency Medicine: Open Access
Keywords:	Major trauma, Severity, Outcome
Corresponding Author:	António Sousa, MD. Porto, PORTUGAL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	António Nogueira Sousa, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	António Nogueira Sousa, MD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	PORTUGAL
Abstract:	<p>Background: Several conditions related to injury severity (trauma load) and systemic inflammatory response (SIRS) after major trauma could affect the outcome. The aim of this study was to assess the influence in the outcome of variables related to trauma and to systemic inflammation after major trauma.</p> <p>Materials and Methods: Prospective cohort study involving patients admitted to the trauma room of a level 1 trauma center. Variables related to the trauma load and to the inflammation load were collected in the first six hours after trauma. IL-6 was measured on admission and at 24, 48 and 72 hours. All variables were correlated with negative outcomes, namely ICU admission, ARDS development, MODS development and death. Univariate and multivariate analysis were performed.</p> <p>Results: Ninety nine patients (aged 31 years; ISS-29) were enrolled. Regarding trauma load variables, in univariate analysis, severity scores were correlated with all the negative outcome variables, TBI severity with ICU admission and death and CT severity with development of ARDS. Regarding inflammation variables, hypothermia and lethal triad were correlated with MODS; SIRS with hypoperfusion, shock, hypothermia, hyperlactacidemia, coagulopathy and lethal triad with death. IL-6 and IL-10 also correlated with negative outcomes. In multivariate analysis, TRISS, hypothermia and shock in the first six hours and IL-6 at 48 and 72 hours correlated either with MODS development or death.</p> <p>Conclusions: TRISS, shock and hypothermia in the first six hours and IL-6 level at 48 and 72 hours were independently and significantly associated with MODS development or with death. Avoidance or swift resolution of shock and hypothermia may well be the most important goal in the first six hours after major trauma.</p>
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	Thank you for the comments.

The ethical approval certification number of the current study is 3/CA/05.

TITLE:

Impact and weight of trauma load and inflammation load variables on the severity and outcome of major trauma patients

AUTHORS:

António Sousa, MD.

Email: antonionogueirasousa@gmail.com

Affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Orthopaedic Department. Emergency and Intensive Care Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

José Artur Paiva, MD PhD. (corresponding author)

Email: josearturpaiva@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Emergency and Intensive Care Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Sara Fonseca, MD.

Email: xanasfonseca@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Anesthesiology Department – Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Luís Valente, MD.

Email: valenteluis@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Frederico Raposo, MD.

Email: fred_raposo@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department. Emergency and Intensive Care Department – Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Nuno Neves, MD.

Email: nsmneves@gmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Filipe Duarte, MD.

Email: filiperduarte@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

João Tiago Guimarães, MD PhD.

Email: jtguimar@med.up.pt

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto.

Luís de Almeida, MD PhD.

Email: luisalmeida04@hotmail.com

Mailing address / affiliation: Centro Hospitalar de São João, Porto / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Orthopaedic Department - Alameda Prof.Hernani Monteiro, 4200-319 Porto

Abstract

Background: Several conditions related to injury severity (*trauma load*) and systemic inflammatory response (SIRS) after major trauma could affect the outcome. The aim of this study was to assess the influence in the outcome of variables related to trauma and to systemic inflammation after major trauma.

Materials and Methods: Prospective cohort study involving patients admitted to the trauma room of a level 1 trauma center. Variables related to the *trauma load* and to the *inflammation load* were collected in the first six hours after trauma. IL-6 was measured on admission and at 24, 48 and 72 hours. All variables were correlated with negative outcomes, namely ICU admission, ARDS development, MODS development and death. Univariate and multivariate analysis were performed.

Results: Ninety nine patients (aged 31 years, ISS-29) were enrolled. Regarding trauma load variables, in univariate analysis, severity scores were correlated with all the negative outcome variables, TBI severity with ICU admission and death and CT severity with development of ARDS. Regarding inflammation variables, hypothermia and lethal triad were correlated with MODS; SIRS with hypoperfusion, shock, hypothermia, hyperlactacidemia, coagulopathy and lethal triad with death. IL-6 and IL-10 also correlated with negative outcomes. In multivariate analysis, TRISS, hypothermia and shock in the first six hours and IL-6 at 48 and 72 hours correlated either with MODS development or death.

Conclusions: TRISS, shock and hypothermia in the first six hours and IL-6 level at 48 and 72 hours were independently and significantly associated with MODS development or with death. Avoidance or swift resolution of shock and

hypothermia may well be the most important goal in the first six hours after major trauma.

Keywords: Major trauma, Severity, Outcome

Background

Primary or immediate mortality occurs at the moment of the accident and depends on the severity of the lesions. Severe trauma brain injury (TBI) and great vascular lesions in penetrating trauma are the primary reasons for death within 24 hours after major trauma (secondary mortality). Chest trauma (CT) and, again, TBI are commonly related to later poor outcomes [1]. Anatomic and physiologic scores, such as injury severity score (ISS), revised trauma score (RTS), and trauma injury severity score (TRISS) are usually used to assess severity and also to predict outcome after trauma [2]. Complications of the primary lesions, as rhabdomyolysis and hemorrhagic shock and may be present in the resuscitation period also contribute to secondary mortality.

But development of organ dysfunction is also markedly driven by the systemic inflammatory response. Hypothermia, acidosis and coagulopathy (lethal triad, LT), although multifactorial, are closely related to this response and significantly impact on mortality [3, 4]. This inflammatory response depends on the production and release of a complex network of mediators [5], both pro- and anti-inflammatory. Their level and balance regulates much of the possible development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). This balance also depends on several other factors, such as age, nutritional state, co-morbidities, and genetic factors [6]. In

the trauma model, interleukin-6 (IL-6) and IL-10 have crucial role and are recognized markers of the systemic inflammatory response [7, 8, 9, 10].

The aim of this study was to assess the influence of *trauma load* and *inflammatory load* variables in the outcome of severe trauma.

Methods

Study design

This was a prospective cohort study for which ethical approval was obtained from the hospital committee. All adult patients with severe trauma (ISS > 15) admitted to the trauma room (TR) of a level 1 Trauma Centre in the North of Portugal. These patients were assessed and treated according to a specific emergency department protocol for major trauma patients, which is based on international recommendations. Demographic, clinical, and analytical parameters were obtained from the hospital clinical reports and recorded at discharge in a database sheet. IL-6 and IL-10 were measured at admission, 24, 48 and 72 hours. The exclusion criteria for this study were the following: death while in the TR, a delay between accident and admission >360 min, age <18 years, non-compliance with the inclusion criteria and hospital transference in the first 72 hours.

This is a substudy of a previously published paper [10].

Variables, clinical parameters, and definitions

The characteristics of the participants were obtained, including their age, gender, injury mechanism, and ISS, and baseline clinical, imaging, and analytical parameters were collected. The abbreviated injury scale (AIS) was used to

calculate the ISS by the same investigator for classifying the injuries. The formulae for determining RTS and TRISS were obtained from the *Trauma.org* website. Metabolic and hemodynamic disorders were identified.

Variables related to the direct injury or first hit (*trauma load*) studied were: ISS, RTS, TRISS, severe TBI (AIS >2) and severe CT (AIS >2). Variables related to the systemic inflammatory response (*inflammation load*) studied were: SIRS with hypoperfusion (SIRS with lactate levels >2 mmol/L or at least one organic dysfunction as a result of the trauma, without hypotension refractory to fluid therapy), shock (SIRS associated with hypotension refractory to fluid therapy and requiring vasopressor support), hyperlactacidemia (serum lactate >4mmol/L), coagulopathy (increase by 1.5 of the activated partial thromboplastin time or prothrombin time), hypothermia (body temperature <35°C), lethal triad and IL-6 and IL-10 levels at admission and after 24, 48, and 72 hours. The same investigator conducted assays for IL-6 and IL-10, using the enzyme-linked immunosorbent assay method, following Biosource, Paisley, UK technical recommendations.

Outcome variables

Negative outcomes were defined as target variables, namely admission to ICU, development of ARDS, development of MODS and death. The criteria used for SIRS, ARDS, and MODS were those proposed by the consensus conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine [11].

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies, and continued variables were described as the median, percentiles, minimums, and maximums. To test hypotheses about independent categorical variables, a Chi-square or Fisher's exact test were applied. To test continuous variables with non-normal distribution, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis non-parametric tests were used. The correlation of clinical variables, scores and inflammatory mediators with the outcome variables was studied. A logistic regression was used to assess all the variables when the risk factors for the outcomes were considered. The odds ratios and their confidence intervals at 95% were determined. TRISS is derived from ISS and RTS and therefore, only TRISS was considered in the multivariate analysis (stepwise method). The sensitivity of IL-6 and IL-10 in relation to the outcomes was assessed with Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) curves. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

Sample characteristics, variables, and outcomes

During the 12-month study period, 99 patients met the inclusion criteria and were enrolled; median age was 31 years (range, 18–60 years), 83% were male, and median ISS was 29 (range, 17–52). The injury mechanism included traffic accidents (81%), work accident (6%), and others (13%). *Trauma load* variables are presented in table 1 and *inflammation load* variables in table 2.

Sixty six percent of the patients were admitted to the ICU, ARDS occurred in 19%, MODS developed in 34% and mortality was 28%. Median length of stay was 15 (range: 1-75).

Table 1- Trauma load variables

Trauma load	
ISS median (P05–P95)	29 (17-52)
RTS median (P05–P95)	6.6 (3.4–7.8)
TRISS median (P05–P95)	90.8 (7.7–98.9)
TBI ais >2 (%)	62
CT ais >2 (%)	22
Abd ais >2 (%)	20
Extremity ais >2 (%)	36
Severe.fractures.ais >2 (%)	33
Musculoskeletal injuries (%)	42

Table 2- Inflammation load variables

Inflammation load			
SIRS with hypoperfusion (%)	39	Hyperlactacidemia (%)	46
Shock (%)	17	Coagulopathy (%)	26
Hypothermia (%)	13	Lethal Triad (%)	7
IL-6 (admission)	459.5 (45.4–1527)	IL-10(admission)	74,45 (1,0-601,0)
IL-6 (24 h)	343.0 (60.8–1500)	IL-10 (24 h)	5,59 (1,0-84,2)
IL-6 (48 h)	204.0 (16.8–1490)	IL-10 (48 h)	1,00 (1,0-31,6)
IL-6 (72 h)	182.5 (1.0–1484)	IL-10 (72 h)	1,16 (1,0-62,2)

Effect of variables on the outcome

Older age was correlated with both ICU admission and development of ARDS. Table 3 shows the correlations between trauma load variables and

outcome variables. Severity scores were correlated with all the negative outcome variables; TBI severity with ICU admission and death and CT severity with development of ARDS (Table 3).

Table 3. Relationship between age and trauma load studied variables according to outcomes

		ICU admission (n=66)		ARDS (n=19)		MODS (n=34)		Death (n=28)	
		no	yes	no	yes	no	yes	no	yes
Age	med	22	34	29	39	30	32	31	27
	P05-P95	18-54	18-62	18-60	24-65	18-58	18-62	18-62	18-65
	<i>p</i>	0,019*		0,008*		0,149*		0,750*	
ISS	med	22	30	29	35	26	30	28	34
	P05-P95	15-38	19-54	17-48	17-66	17-45	21-59	17-45	25-54
	<i>p</i>	0,001*		0,012*		0,006*		0,002*	
RTS	med	5,96	2,62	6,90	5,88	6,90	5,92	7,10	5,03
	P05-P95	5,96-7,84	1,89-5,96	3,56-7,84	2,62-7,84	2,09-7,84	2,62-7,84	4,29-7,84	2,62-7,55
	<i>p</i>	0,001*		0,009*		0,001*		0,001*	
TRISS	med	97	81,2	93,3	64,7	95,1	77,8	95,1	52,6
	P05-P95	87,6-99,1	7,5-98,9	7,6-98,9	5,2-98,6	7,7-98,9	7,6-97,3	36,2-98,9	3,2-90,8
	<i>p</i>	0,001*		0,003*		0,001*		0,001*	
TBI ais>2	n	15	51	5	14	7	27	3	25
	%	23	77	26	74	21	79	11	89
	<i>p</i>	0,042**		0,728***		0,169**		0,011**	
CT ais>2	n	40	26	7	19	17	17	17	11
	%	60	40	27	73	50	50	61	39
	<i>p</i>	0,557**		0,011***		0,060**		0,805**	

*Mann-Whitney test, **Chi-square test (Pearson), ***Exact Fisher test

Several inflammation load variables were correlated with the outcomes: SIRS with hypoperfusion, shock, hypothermia and hyperlactacidemia were associated with ICU admission. Hypothermia and lethal triad were correlated with MODS. Severe SIRS, shock, hypothermia, hyperlactacidemia, coagulopathy and lethal triad were correlated with death (Table 4). IL-6 at 24, 48 and 72 hours was correlated with UCI admission, IL-6 at 72 hours with ARDS development, IL-6 at 48 and 72 hours with MODS development and IL-6 at 72 hours with death; IL-10 at 72 hours was correlated with UCI admission, IL-10 at admission, 24, 48 and 72 hours with all the outcomes, IL-10 at 24 and 72 hours with MODS development and IL-10 at 48 and 72 hours with death (Table 4).

Table 4- Correlation between inflammation load variables and the outcomes

		ICU admission (n=66)				ARDS (n=19)				MODS (n=34)				Death (n=28)				
		no (%)		yes (%)		no (%)		yes (%)		no (%)		yes (%)		no (%)		yes (%)		
SIRS with hypoperfusion	no	27 (45)		6 (15)		52 (87)		27 (71)		42 (70)		23 (59)		49 (82)		22 (56)		
	yes	33 (55)		33 (85)		8 (13)		11 (29)		18 (30)		16 (41)		11 (18)		17 (44)		
	p	0,002*				0,057*				0,259*				0,006*				
Shock	no	33 (40)		0 (0)		69 (84)		10 (63)		57 (70)		8 (47)		68 (83)		3 (18)		
	yes	49 (60)		17 (100)		13 (16)		6 (38)		25 (30)		9 (53)		14 (17)		14 (82)		
	p	0,001*				0,077**				0,076*				0,001*				
Hyperlactacidemia	no	27 (51)		6 (13)		46 (87)		33 (73)		38 (72)		27 (59)		45 (85)		26 (57)		
	yes	26 (49)		40 (87)		7 (13)		12 (27)		15 (28)		19 (41)		8 (15)		20 (43)		
	p	0,001*				0,093*				0,174*				0,002*				
Coagulopathy	no	24 (36)		6 (23)		52 (79)		20 (80)		44 (67)		15 (58)		53 (80)		14 (54)		
	yes	42 (64)		20 (77)		14 (21)		5 (20)		22 (33)		11 (42)		13 (20)		12 (46)		
	p	0,221*				0,899*				0,419*				0,010*				
Hypothermia	no	33 (38)		0 (0)		72 (84)		7 (58)		62 (72)		3 (23)		66 (77)		5 (38)		
	yes	53(62)		13 (100)		14 (16)		5 (42)		24 (28)		10 (77)		20 (23)		8 (62)		
	p	0,004**				0,052**				0,001**				0,008**				
Lethal Triad	no	33 (36)		0 (0)		75 (82)		4 (67)		63 (68)		2 (29)		71 (77)		0 (0)		
	yes	59 (64)		7 (100)		17 (18)		2 (33)		29 (32)		5 (71)		21 (23)		7 (100)		
	p	0,092**				0,329**				0,045**				0,001**				
			Ad	24h	48h	72h	Ad	24h	48h	72h	Ad	24h	48h	72h	Ad	24h	48h	72h
IL-6	yes	pg/mL	436,5	569	315	294,5	450	522	326	419	403	474	319	405	388	523	335	441
		P05	45,4	72,3	30,3	0,1	61	33,7	30,3	0,1	61	33,7	16,8	0,1	41,2	109	28,9	0,1
		P95	1527	1590	1520	1490	1520	1502	1510	1490	1523	1500	1470	1068	1523	1510	1490	1499
	no	pg/mL	525,5	190	117	53,7	449	316	179	145	499	271	169	112	470	316	194	144
		P05	17	0,1	0,1	0,1	41,2	60,8	0,1	0,1	19	60,8	28,9	0,1	61	54,3	16,8	0,1
P95		1527	1127	1165	624	1520	1502	1510	1490	1523	1500	1165	1068	1523	1510	1490	1499	
	p***	0,779	0,006	0,001	0,001	0,580	0,309	0,057	0,036	0,604	0,173	0,034	0,002	0,745	0,258	0,180	0,024	
IL-10	yes	pg/mL	85,55	8,38	0,31	3,35	128	13,05	6,67	10,8	65,8	10,2	0,8	10,8	102	12,4	10,9	19,1
		P05	0,1	0,1	0,1	0,1	13,2	0,1	0,1	0,1	8,13	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
		P95	618	87,4	23,9	40,6	349	405	269	40,6	349	291	135	67,9	683	291	135	79,9
	no	pg/mL	72,55	2,45	0,1	0,1	51,05	3,59	0,1	0,1	74,5	1,2	0,1	0,1	72,3	4,3	0,1	0,1
		P05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	5,9	0,1	0,1	0,1
P95		527	84,2	31,6	62,2	618	37,6	14,8	67,90	618	69,4	23,9	33	349	84,2	23,9	18,4	
	p***	0,481	0,194	0,594	0,019	0,007	0,003	0,035	0,015	0,751	0,008	0,189	0,001	0,476	0,079	0,025	0,001	

*Chi-square test (Pearson), **Exact Fisher test, *** Mann-Whitney test.

Ad-admission

Multivariate regression analysis to assess the variables role in the outcome

A multivariate regression analysis was performed to assess the role of the several variables (related with trauma and inflammation load) as outcome predictors. According to the multivariate analysis, high age, low TRISS, hyperlactacidemia on admission and high IL-6 at 24 hours were independent predictors of ICU admission. High age and low TRISS were predictors of ARDS development. Low TRISS, hypothermia on admission and high IL-6 at 48 hours

were predictors of MODS development. Low TRISS, shock on admission and high IL-6 at 72 hours were predictors of death (Table 5).

Table 5. Multivariable analysis of the correlation between trauma and inflammation load variables and outcome measures

RISK FACTORS FOR ICU ADMISSION			
	OR	95%CI	<i>p</i>
Age	1.086	1.019–1.157	<i><0.011</i>
TRISS	0.165	0.066–0.414	<i><0.001</i>
Hyperlactacidemia	4.207	0.962–16.682	<i><0.008</i>
IL-6 (24 h)	1.002	1.001–1.004	<i><0.008</i>
AUC using these four variables = 0.928 [0.872–0.984]			
RISK FACTORS FOR ARDS DEVELOPMENT			
	OR	95%CI	<i>p</i>
Age	0.835	0.751–0.928	<i><0.001</i>
TRISS	0.977	0.962–0.993	<i><0.006</i>
AUC using these four variables = 0.764 [0.652–0.877]			
RISK FACTORS FOR MODS DEVELOPMENT			
	OR	95%CI	<i>p</i>
TRISS	0.983	0.967–1.000	<i><0.049</i>
Hypothermia	4.740	1.063–21.133	<i><0.041</i>
IL-6 (48 h)	1.002	1.000–1.003	<i><0.023</i>
AUC using these four variables = 0.842; [0.735–0.950]			
RISK FACTORS FOR MORTALITY			
	OR	95%CI	<i>p</i>
TRISS	0.975	0.953–0.997	<i><0.025</i>
Shock	6.161	1.212–31.325	<i><0.028</i>
IL-6 (72 h)	1.001	1.000–1.003	<i><0.013</i>
AUC using these four variables = 0.868; [0.782–0.953]			

Discussion

The ability to assess severity and predict outcome is decisive for strategy and therapy improvement in severe trauma. We were able to show that both trauma load and inflammation load variables correlate with the outcome and that, among the several variables studied, low TRISS, hypothermia and shock on admission and high IL-6 at 48 or 72 hours were independently associated either with MODS development or death. Therefore, anatomic and physiological variables directly related trauma and to physiological variables associated with trauma inflammation, together with a biomarker are independently correlated with the outcome.

Regarding variables directly related to the primary lesion itself, all severity scores were correlated with all negative outcomes and severe TBI was associated with ICU admission and death, as described in the literature [12], but TRISS, an anatomic and physiological systemic score, is the only variable that shows independent significance for the prediction of all negative outcomes considered.

In addition to initial injuries, the outcomes depend on early immuno-inflammatory response and its clinical consequences [13,14]. In univariate analysis, hypothermia and lethal triad were correlated with MODS development and these and also SIRS with hypoperfusion, shock, hyperlactacidemia and coagulopathy, were correlated with death. Coagulopathy in trauma may result from hypovolemic shock by activation of the C protein cascade and hemodilution. Coagulopathy has been associated with poor outcomes, including MODS [15]. Rotondo et al. formulated the lethal triad concept, as the combination of coagulopathy, acidosis and hypothermia. The early presence of

the lethal triad has been proven to have a strong correlation with mortality in major trauma [5]. In our study, in multivariate analysis, only hypothermia and shock have shown independent significance for prediction of MODS development and death, respectively. In fact, hypothermia, which was present in 13% of the patients, is usually associated with massive fluid replacement for the treatment of shock.

Immunological response induced by trauma is an outcome determinant. The physiological activation of the immune system (SIRS) creates a series of processes that may evolve in the following 2 ways: (1) resolution and maintenance of homeostasis of organs and systems or (2) disruption of homeostasis evolving towards MODS and death. Systemic endothelial inflammation leading to organ failure may depend on a complex cytokine system of stimulation/restraint and adhesion of leukocytes to the endothelium, which is dependent on adhesion molecules. This facilitates transudation and edema, disturbs oxygenation, and increases cellular death and parenchymal injury with a progressive decrease in organ function, which may culminate in death [16]. We were able to confirm SIRS as a frequent event in major trauma patients, occurring in 73% of our patients in the first 6 hours, but without correlation with the outcome. This adds to the increasing amount of literature that denies a role for SIRS in severity stratification of severe acute injuries, both conceptually [17] and epidemiologically [18]. However, in our study, IL-6, a marker of endothelial inflammation [19,20], when measured at 48 and 72 hours, was significantly and independently correlated with MODS development and with mortality, respectively. IL-6 emerges at an early stage in trauma (1–4 hours) and persists in the circulation for days [8]; increased IL-6 levels have been correlated with

injury severity and negative outcomes [21,22, 23]. A serum level >500 pg/mL has been correlated with MODS and death [24]. In this study, we found significant specificity and sensitivity with IL-6 levels >250 pg/mL at 48 hours for ICU admission and >294 pg/mL and >276 pg/mL at 72 hours for MODS and death, respectively.

The combination of low TRISS, hypothermia and high IL-6 level at 48 hours showed an AUC of 0.842 (range: 0.652–0.877) for the prediction of MODS development and low TRISS, shock and high IL-6 level at 72 hours an AUC of 0.868 (range: 0.782–0.953) for the prediction of death. The highest odds ratio is clearly that of hypothermia and of shock, respectively for MODS and death.

The small sample size and the observational nature were recognized limitations of this study.

Conclusions

In our study, both direct trauma load associated variables and inflammation load associated variables are correlated with negative outcomes. TRISS, shock and hypothermia in the first six hours and IL-6 level at 48 and 72 hours were independently and significantly associated with MODS development or with death. Avoidance or swift resolution of shock and hypothermia may well be the most important goal in the first six hours after major trauma, as these two variables showed the strongest correlation with MODS development and death.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- 1) Trunkey DD. Trauma. *Sci Am*. 1983;249:28–35.
- 2) M.N. Chawdaa,1, F. Hildebrandb, H.C. Papeb, P.V. Giannoudis. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury* 2004 Apr;35(4):347-58.
- 3) Tasker A, Hughes A, Kelly M. Managing polytrauma: picking a way through the inflammatory cascade. *J Orthop Trauma Volume 28, Issue 3, Pages 127–136, June 2014*.
- 4) Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997 Aug;77(4):761-77.
- 5) Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996 Oct 15;125(8):680-7.
- 6) Asehnoune K, Édouard A. Reponse Inflammatoire et polytraumatisme: mise au point (Inflammatory response and polytrauma: an update). *Réanimation. Volume 15, Issues 7-8. December 2006. Pages 568-575*.

- 7) Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state?. *J Trauma* 2008 Sep;65(3):646-52.
- 8) Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: A systematic review. *Injury* 2014 Jun;45(6):934-41.
- 9) Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br* 2004 Apr;86(3):313-23.
- 10) António Sousa, Frederico Raposo, Sara Fonseca, Luís Valente, Filipe Duarte, Moura Gonçalves, Diana Tuna, José Artur Paiva. Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome. *Disease Markers*, Volume 2015, Article ID 747036, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/747036>
- 11) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun;20(6):864-74.

- 12) Seekamp A, van Griensven M, Lechmann U, Molitoris U, Hildebrandt F, Pohlemann T. Serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels in Multiple Trauma Compared to Traumatic Brain Injury and Combined Trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. Volume 28, Number 3(2002),183-189.
- 13) Mitra B, Tullio F, Cameron PA, Fitzgerald M. Trauma patients with the “triad of death”. *Emerg Med J* 2012;29:622-625.
- 14) Minei JP, Cuschieri J, Sperry J et al. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:1129-35.
- 15) Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon*.2010 Jun;8(3):159-63.
- 16) Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current Theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury* 2010 Jan;41(1):21-6.
- 17) Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you...*Crit Care Med* 1997 25(2):372-4.
- 18) Kirsi-Maija Kaukonen, Michael Bailey, David Pilcher, D. Jamie Cooper, and Rinaldo Bellomo. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-1638

- 19) Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C and Trentz O. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. *J Orthop Trauma* 2005 Sep;19,(8),551-62.
- 20) Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer HL, Steudel WI, Neugebauer EA et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock. December 2007-Volume28-Issue6-pp 668-674.*
- 21) Gebhard F, Pfetsch H, Steincach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000 Mar;135(3):291-5.
- 22) Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E, Espersen K, Lippert FK, Rasmussen LS. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 Apr;53(4):515-21
- 23) Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med* 2011 Mar-Apr;26(2):73-87.
- 24) Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: Determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001;50:989-1000.

DISCUSSÃO

Os conceitos mais recentes no âmbito do tratamento no trauma grave, têm como principal objectivo a reintegração social e familiar do doente na melhor condição possível [199]. Por este facto, os modernos sistemas de trauma envolvem protocolos e fluxogramas que vão desde a intervenção das equipas de resgate e emergência até à actuação de fisiatras, fisioterapeutas, psicólogos e assistentes sociais no processo de reabilitação e reintegração social, passando por uma multiplicidade de valências médico-cirúrgicas, cuja preparação técnica e dedicação específica, determinam a qualidade final do tratamento [24, 16, 200, 201].

Tal como noutros sectores da medicina, a evolução verificada nos sistemas de trauma dos países mais desenvolvidos teve como pilar fundamental a realização de estudos epidemiológicos de qualidade [202, 203]. Estes estudos permitiram caracterizar populações, identificar *outcomes*, detectar insuficiências, estabelecer estratégias de intervenção e avaliar os seus resultados [1, 201, 204, 205, 206, 207]. Neste âmbito, a comparação de metodologias de avaliação e intervenção entre centros adquire particular importância. A definição e estratificação da gravidade e o estabelecimento de *outcomes* associados a indicadores de acompanhamento clínico são vectores decisivos da investigação no trauma, permitindo o aperfeiçoamento da prática clínica ao longo do tempo [208, 209, 210]. A clara definição de critérios de gravidade e de prognóstico permite, também, a instalação de registos de trauma, como os que se encontram nos EUA (*National Trauma Data Bank*), em Inglaterra (*The Trauma Audit and Research Network*) e na Alemanha (*Trauma Register DGU*), entre outros, ferramentas fundamentais para auditoria e investigação [211, 212, 213].

Em Portugal, ao contrário desses países, os estudos epidemiológicos em trauma são praticamente inexistentes. O estudo publicado por *Jorge Mineiro* em 2003 é uma excepção. Na verdade, em Portugal, a ausência destes estudos e a inexistência de uma plataforma de registo de dados relacionados com o trauma constituem dificuldades importantes na implementação de um verdadeiro plano nacional de assistência ao trauma. Importa porém

referir que a norma de criação da Via Verde de Trauma [214], e o despacho que reorganiza a rede de emergência/urgência, incluindo o trauma [215], são iniciativas importantes no sentido de promover a reestruturação deste sector, criando as bases para a existência de um plano com carácter nacional de assistência ao doente traumatizado, onde centros de referência em trauma desempenharão um papel primordial.

Em função destas carências verificadas na organização do trauma e na produção científica ligada ao tema no nosso país, procurou o autor abranger, neste trabalho, a realização de estudos populacionais e epidemiológicos de detecção e impacto de complicações, mas também explorar os meios reconhecidos de estratificação de gravidade e prognóstico, aos quais associou a investigação no âmbito do papel da resposta inflamatória sistémica, em todo o processo evolutivo no trauma grave.

O primeiro estudo publicado teve como objectivo principal a estratificação da gravidade de um grupo de doentes admitidos no Centro Hospitalar de São João (CHSJ), permitindo a caracterização da população (amostra). Foi também objectivo deste estudo determinar a incidência de complicações clássicas no trauma, como o internamento em UCI, o desenvolvimento de ARDS e de MODS e a morte. Utilizou para o efeito as variáveis demográficas habituais, assim como os índices de estratificação de gravidade e prognóstico, mais comuns: ISS, RTS, TRISS e ECGw. Todos estes índices apresentam limitações referidas na literatura [183], contudo demonstram enorme utilidade para a estratificação do politraumatizado grave (ISS>15), objectivo principal deste estudo.

O número de doentes admitidos por lesão traumática na ST do CHSJ, entre Janeiro e Junho de 2005 foi significativo - 278 doentes. Destes, 34 foram transferidos para outros hospitais, pelo que foram incluídos no estudo 244. A distribuição dos mecanismos traumáticos foi a seguinte: 166 (68%) doentes vítimas de acidente rodoviário, 57 (23%) vítimas de acidente laboral, 8 (3%) vítimas de acidente pessoal, 2 (1%) vítimas de acidente desportivo e 11 (5%) vítimas de agressão. A caracterização demográfica demonstrou que 185 (75%) eram do género masculino e 59 (25%) do feminino. A idade média foi de $39,3 \pm 19,3$ anos.

Do ponto de vista demográfico, a distribuição verificada neste trabalho segue padrões da esmagadora maioria dos estudos, com claro predomínio do sexo masculino, de indivíduos relativamente jovens e com o trauma rodoviário como principal mecanismo de lesão [205, 210, 216, 217, 218, 219, 220]. Trata-se de uma população de doentes com significativa gravidade, o que é demonstrado po índices de gravidade médios elevados, nomeadamente ISS de $13 \pm 12,5$, RTS de $7,3 \pm 1,0$, TRISS de $92,4 \pm 15,8$ e ECGw de $13 \pm 3,6$. A distribuição

de doentes em função da gravidade, definida pelo ISS, foi a seguinte: ISS<9- 42%, ISS 9-15- 20% e ISS>15- 38%. Em relação à ECGw, a distribuição encontrada foi a seguinte: ECGw 15- 67%, ECGw 8 a 14- 20% e ECGw 3 a 7- 13%. A gravidade é, igualmente, espelhada no facto de 157 dos 244 doentes (64%) terem sido internados, 46 (29%) em UCI, 29 (19%) em Unidade de Cuidados Intermédios (UCIn) e 82 (52%) em Serviços de Cirurgia (SC). Dos 157 doentes internados, 75 (48%) foram submetidos a pelo menos uma intervenção cirúrgica, num total de 95 cirurgias por diversas especialidades: Ortopedia: 44 (46%), Cirurgia Plástica: 22 (23%), Cirurgia Geral: 11 (12%), Neurocirurgia: 9 (9%), Cirurgia Vascular: 4 (4%), Cirurgia Torácica: 3 (3%), Urologia: 1 (1%) e Oftalmologia: 1 (1%). A distribuição da avaliação da gravidade com base nos índices utilizados é comparável com estudos semelhantes: incidência relativamente alta de politraumatizados graves (ISS>15) e significativo número de doentes submetidos a tratamento cirúrgico (com particular incidência no aparelho locomotor) [197, 201, 210, 221, 222, 223]. Quanto à distribuição das complicações e *outcomes* considerados verificaram-se resultados comparáveis aos de outros centros de trauma de nível 1: presença de critérios de SIRS em 40%, internamento em UCI em 29%, desenvolvimento de ARDS em 8%, desenvolvimento de MODS em 18% e mortalidade de 14% [224, 225]. A correlação encontrada entre a gravidade, avaliada pelos índices citados, e os *outcomes* definidos apoia a importância dos mesmos, já referida noutros estudos [178, 179, 228, 226, 227]. Os resultados deste estudo confirmam a importância da gravidade do trauma inicial (*trauma load*) no desenvolvimento de complicações [38, 39, 41, 86].

Como já referido, a gravidade e intensidade do trauma são um factor importante para a ocorrência de complicações e para o prognóstico. A lesão tecidular e a necrose resultantes desempenham um papel importante na resposta do hospedeiro. A rabdomiólise e a sua principal consequência, a IRA, foram durante décadas estudadas no contexto dos grandes desastres naturais, com referência à libertação de CK e MIO, como principais marcadores da necrose das células musculares [229, 230, 231]. Os grandes terremotos, em particular, pelo elevado número de vítimas de encarceramento e consequente ocorrência de síndromes de compartimento, têm motivado a maioria das publicações nas últimas décadas [232, 233, 234]. Recentemente *Smith WA et al* publicou uma série envolvendo vítimas de trauma no contexto da sinistralidade rodoviária [235]. Apesar de classicamente a rabdomiólise se encontrar associada às lesões por esmagamento (*crush injuries*), a sua etiologia é frequentemente multifactorial [61, 236]. No trauma rodoviário, encontramos frequentemente algumas dessas causas: necrose muscular directa na presença de lesões significativas de partes moles e de fracturas [62], hipóxia muscular associada às lesões por esmagamento e consequente síndrome de compartimento, complicações sistémicas como SIRS e choque hipovolémico

[237], síndromes compartimentais associados a planos duros e posicionamentos cirúrgicos prolongados [238, 239], afastamento de partes moles agressivos e prolongados durante os procedimentos cirúrgicos, muitas vezes múltiplos e complexos, uso prolongado de garrote [240]. Nos doentes vítimas de trauma grave, a necrose muscular directa ou indirecta, responsável pela rabdomiólise será um factor importante para o prognóstico, pelas síndromes que lhe surgem associados, como IRA, alterações hidroelectolíticas, acidose metabólica e CID [231].

Na verdade, o nosso segundo estudo demonstrou a importância deste tema, mesmo na ausência de grandes catástrofes naturais. A incidência de aumento precoce de CK neste grupo de politraumatizados foi de 75% na admissão e 88% até às 72 horas e para a MIO de 96% na admissão e 100% até às 72 horas. Na população por nós estudada eram prevalentes os factores de risco clássicos de rabdomiólise, com destaque para as fracturas em 63%, o choque hipovolémico em 52%, a presença de SIRS em 42%, o encarceramento em 31%, as lesões por esmagamento em 25%, o tratamento cirúrgico em 58% (com uma duração considerável do período de anestesia: mediana de 165 minutos; e de cirurgia: mediana de 122 minutos) e a utilização de garrote em 23% dos doentes.

O nosso estudo confirmou correlações já descritas na literatura, nomeadamente CK e MIO com ISS mais elevado e com género masculino (maior massa muscular), CK com choque hipovolémico e MIO com presença de fracturas esqueléticas [241]. Não foram encontradas relações entre estes marcadores na admissão e idade, desenvolvimento de SIRS e período de encarceramento (relativamente curto no nosso estudo) ao contrário do verificado noutros trabalhos, particularmente nas grandes catástrofes, em que as dificuldades no resgate das vítimas prolongam consideravelmente estes períodos [242]. Em oposição aos resultados publicados por *Smith et al*, também não se verificou relação entre os níveis de CK e MIO na admissão e a presença de fracturas expostas graves, provavelmente porque os critérios de inclusão no nosso estudo determinaram uma população com menor gravidade média [235]. Contudo a presença de lesões ortopédicas contribuiu para níveis mais elevados de MIO. O estudo da relação entre os marcadores e a existência de cirurgia, a sua duração, assim como do período de anestesia, encontrou correlação com os valores máximos e variações de CK e MIO. O período de utilização de garrote (mediana de 140 minutos) também se revelou decisivo para os valores máximos de CK e MIO. Estes factos corroboram dados já publicados [238, 239, 243, 244, 245]. A regressão logística realizada encontrou correlações entre a variação de CK com o internamento em UCI e com desenvolvimento de MODS, mas não com o desenvolvimento de IRA. No entanto, o valor máximo de MIO correlacionou-se com a ocorrência de IRA, sendo que o desenvolvimento de IRA se relaciona com o

desenvolvimento de MODS e com a mortalidade. Os resultados deste estudo confirmam a importância desta síndrome no trauma e a utilidade da CK como marcador de necrose muscular [63, 235], mas sobretudo relevam a importância da monitorização da MIO para o diagnóstico e tratamento da rabdomiólise em trauma e para a prevenção da IRA [246].

O trauma grave induz uma resposta do hospedeiro que envolve alterações neuroendócrinas, metabólicas e imunológicas, já descritas. Esta resposta imunológica (SIRS) é determinante para o prognóstico, uma vez que a sua intensidade e a da consequente resposta compensatória (CARS) determinam o reestabelecimento do equilíbrio ou a descompensação e evolução para a falência orgânica múltipla. Como já demonstrado, a ocorrência de complicações e o prognóstico no trauma grave dependem de uma multiplicidade de factores associados ao “*first hit*”, relacionado com a gravidade das lesões iniciais, da intensidade da resposta inflamatória sistémica e das alterações hemodinâmicas e metabólicas e, também, associados ao “*second hit*”, nomeadamente por exacerbação do SIRS causada por acontecimentos secundários, como cirurgias ou infecção [161]. De facto o modelo de SIRS constituído pelo trauma grave apresenta algumas particularidades que podem influenciar fortemente o prognóstico: a multiplicidade de eventos já referida, a existência de TCE [100] e de lesões músculo-esqueléticas e de outros sistemas [57], os tratamentos médicos e cirúrgicos agressivos nas primeiras 24-48 horas [247] e o elevado nível de exposição a complicações infecciosas (por aumento da permeabilidade intestinal, feridas perfurantes, complicações de feridas e infeção associada a cuidados de saúde) [248]. Para além destes, a resposta imunológica ao trauma depende ainda de elementos como a idade, o estado nutricional, as comorbilidades e de factores genéticos [249].

O mecanismo fisiopatológico SIRS-CARS-MODS depende de uma complexa rede de elementos celulares e mediadores, que incluem citocinas pro-inflamatórias (Th1), citocinas anti-inflamatórias (Th2) e moléculas de adesão, entre outras [250]. Na literatura, apesar de alguns resultados contraditórios, existe algum consenso de que o processo fisiopatológico de lesão endotelial que conduz à falência orgânica progressiva, está fortemente relacionado com as lesões iniciais, mas também com a libertação destes mediadores de resposta inflamatória sistémica [79,97,131,249]. Desta forma, estes mediadores têm sido investigados na avaliação de gravidade e na sua relação com a ocorrência de complicações, atribuindo-lhe alguns autores, um valor significativo na avaliação do prognóstico [87, 98, 163, 251, 252, 253, 254].

Na terceiro estudo, procuramos determinar a cinética de um grupo de citocinas e de uma molécula de adesão (TNF α , IL-6, IL-10, HMGB-1 e ICAM-1) nas primeiras 72 horas após

trauma grave (ISS>15). Selecionamos as citocinas de forma a poder caracterizar as respostas pró e anti-inflamatória. Determinou-se, igualmente, como objectivos o estudo da relação da sua cinética com o SIRS, da sua utilidade na avaliação de gravidade e de prognóstico e ainda da relação do balanço Th1/Th2 com os *outcomes*.

Neste estudo, a IL-6 foi o único mediador cujo valor na admissão se correlacionou com o ISS, confirmando a ligação com a lesão tecidular descrita na literatura, potencial causadora de incremento da resposta inflamatória sistémica e de endotelite [252,254]. A esmagadora maioria dos doentes (73%) apresentava critérios de SIRS na admissão (primeiras 6 horas após trauma), momento em que apenas a ICAM-1 apresentava correlação com a sua existência. Não havia, no entanto, correlação entre a existência de SIRS e os *outcomes* estudados, em oposição ao sugerido noutros estudos [255, 256, 257]. Este achado corrobora a recente contestação da utilidade da SIRS enquanto marcador de gravidade e de prognóstico na infecção e no trauma e, como tal, a sua inutilidade como elemento de triagem em cenário de urgência/emergência [258, 259]. Pelo contrário, a presença de SIRS com hipoperfusão (39% dos doentes), definida pela presença de hiperlactacidemia, e o choque (17% dos doentes) apresentavam correlação com *outcomes* importantes como internamento em UCI e morte, como em outros estudos [253]. Níveis mais elevados de IL-10 e de HMGB-1 na admissão estavam relacionados, respectivamente, com hipoperfusão e com choque. Esta correlação da HMGB-1 com choque tinha já sido descrita previamente [257]. Globalmente, podemos dizer que diferentes mediadores apresentam correlação com diferentes estádios da resposta inflamatória em trauma, nas primeiras seis horas da sua ocorrência.

O nosso estudo corrobora o conceito de libertação simultânea e precoce de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e até de moléculas de adesão. De facto, os níveis mais elevados das quatro citocinas avaliadas - TNF α , IL-6, IL-10 e HMGB-1 - foram encontrados na admissão (primeiras 6 horas após trauma grave) e a ICAM-1 tinha já expressão significativa nesse momento. Assim, o paradigma proposto por *Xiao W et al* em 2011 [96], segundo existia um aumento da expressão de genes leucocitários nas primeiras 12 horas após a lesão que se mantinha por dias ou semanas, envolvendo simultaneamente a resposta imune inata (Th1) e a resposta imune adaptativa (Th2) encontra suporte nos nossos resultados, em detrimento da teoria de libertação sequencial de mediadores, primeiro Th1 e depois Th2, anteriormente proposta por *Bone RC* [88].

Faltava provar se a evolução para complicações graves e *outcomes* negativos dependia ou, pelo menos, se relacionava, com a intensidade, magnitude e desregulação destas respostas, conforme proposto por *Xiao W et al* na explanação da sua conceptualização [96]. Isso

mesmo foi, igualmente, estudado na nossa terceira publicação. Nesse estudo, os níveis de IL-6, ICAM-1 e IL-10 estavam associados, em pelo menos um momento das primeiras 72 horas, aos *outcomes* negativos estudados, nomeadamente admissão em UCI, desenvolvimento de ARDS, desenvolvimento de MODS e mortalidade. As correlações mais fortes verificaram-se entre a IL-6 e a IL-10 às 48 e às 72 horas com desenvolvimento de ARDS, de MODS e com mortalidade, sendo particularmente relevante a correlação dos valores de ambas as citocinas às 72 horas com mortalidade. IL-6 às 72 horas apresentava correlação com os quatro *outcomes* negativos estudados. Os níveis de ICAM-1 às 24, 48 e 72 horas estavam associados ao desenvolvimento de MODS mas não a mortalidade e a associação era muito mais fraca do que a existente com a IL-6 e a IL-10. O nosso estudo confirma, assim, outros trabalhos que determinaram papel prognóstico para a IL-6 [163], a IL-10 [260, 261] e a ICAM-1 [252, 262] na fase precoce após trauma grave. O facto de as correlações mais fortes ocorrerem às 72 horas parece ser um marcador da importância do tratamento nos três primeiros dias após traumatismo grave, sugerindo que a manutenção de níveis elevados de citocinas marcadoras de pró-inflamação, de anti-inflamação e de endotelite pode ser um motor, ou pelo menos um marcador, de disfunção orgânica progressiva e potencialmente irreversível.

As citocinas produzidas durante a fase de resposta inflamatória sistémica podem afectar a predominância do subconjunto Th e consequentemente a resposta imunológica. O predomínio do padrão Th1 (pró-inflamatório) conduz ao choque distributivo precoce, enquanto o predomínio Th2 (anti-inflamatório) leva à imunoparalisia prolongada, potenciando a susceptibilidade à infecção nosocomial [263]. Foi nosso propósito estudar o balanço de resposta Th1 e Th2, através dos ratios $TNF\alpha/IL-10$ e $IL-6/IL-10$, considerando que IL-6 e TNF são citocinas predominantemente pró-inflamatórias e IL-10 é caracteristicamente anti-inflamatória. De facto, na população por nós estudada no terceiro estudo, valores mais baixos de $TNF\alpha/IL-10$ e $IL-6/IL-10$ às 24 e 72 horas estavam associados ao desenvolvimento de MODS e a mortalidade, sugerindo que, o predomínio da resposta Th2 sobre a Th1, está associada a pior resultado e risco mais elevado de morte. A associação de valores elevados de IL-10 e de forte e sustentada resposta Th2 com um estado de anergia após lesão crítica, com baixos valores de HLA-DR monocitário, habitualmente designado de “imunoparalisia”, conducente a aumento de susceptibilidade e de diminuição de resistência à infecção associada a cuidados de saúde pode ser a razão subjacente à correlação encontrada no nosso estudo.

No quarto estudo procuramos determinar o significado da HMGB-1 na resposta inflamatória após traumatismo grave. Tinha sido descrita como uma citocina pró-inflamatória [264, 265], relacionada com o *outcome* em modelos assépticos de SIRS, como o trauma grave

[266, 267]. Alguns autores, como *Cohen et al* descrevem correlação entre o aumento precoce de HMGB-1 e parâmetros de hipoperfusão, como o choque e o déficit de bases, no trauma [257]. Em oposição, *Peltz et al* negam qualquer relação entre estas variáveis [268]. Outros estudos descrevem relação entre os níveis de HMGB-1 e a ocorrência de perturbações da coagulação, com repercussão no prognóstico [269, 270]. No nosso estudo, houve correlação entre os níveis de HMGB-1 na admissão e a ocorrência de choque, mas não com a elevação do lactato sérico, um importante marcador de hipoperfusão. Na nossa população, encontrou-se correlação da HMGB-1, às 24 horas, com a ocorrência de coagulopatia e, às 48 horas, com a ocorrência de trombocitopenia, confirmando os resultados de *Cohen et al* [257]. Verificou-se, como expectável [271], que a disfunção hematológica estava claramente correlacionada com *outcomes* negativos, nomeadamente a coagulopatia com mortalidade e a trombocitopenia com admissão em UCI, desenvolvimento de MODS e mortalidade.

A complexidade da resposta ao trauma, particularmente dos processos imunológicos envolvidos, está patente ao longo deste trabalho. A importância das lesões iniciais e da resposta inflamatória para o desenvolvimento de complicações está também estabelecida. O desenvolvimento de perturbações hemodinâmicas e metabólicas precoces, assim como a necessidade de tratamentos cirúrgicos complexos e prolongados, numa fase precoce (primeiras 24 horas) após o trauma grave, desempenham um papel relevante. Estabelece-se, assim, um tripé determinante do prognóstico e do resultado: as lesões iniciais (*trauma load*), a resposta inflamatória sistémica (*inflammation load*) e as intervenções terapêuticas, nomeadamente as cirúrgicas (*intervention load*).

No quinto estudo, os autores analisaram o peso do *trauma load* e do *inflammation load* no resultado. Consideraram-se como relacionadas com o *trauma load*, as variáveis ISS, RTS, TRISS, TCE grave e traumatismo torácico grave e como relacionadas com o *inflammation load*, hipotermia, acidose, coagulopatia, tríade mortal, SIRS, SIRS com hipoperfusão, choque, nas primeiras seis horas após o trauma, e ainda IL-6 e IL-10, enquanto biomarcadores da resposta Th1 e Th2, na admissão e às 24, 48 e 72 horas. Embora, neste como noutros estudos [251], todos os índices de gravidade mostrassem correlação com desenvolvimento de ARDS e de MODS e com mortalidade, apenas o TRISS, um índice sistémico anatómico e fisiológico, revelou ser uma variável associada de forma independente com esses *outcomes* negativos. No que concerne às variáveis de *inflammation load*, em análise univariada, hipotermia e tríade letal estavam correlacionadas com desenvolvimento de MODS; estas e também SIRS com hipoperfusão, choque, coagulopatia e hperlactacidemia tinham correlação com mortalidade. Em termos de biomarcadores, IL-6 às 48 e 72 horas e IL-10 às 24 e 72 horas apresentavam correlação com desenvolvimento de MODS e IL-6 às 72 horas e IL-10 às 48

e 72 horas com mortalidade. Em análise multivariada, apenas TRISS, hipotermia, choque e IL-6 às 48 ou 72 horas estão correlacionadas de forma independente com desenvolvimento de MODS ou com mortalidade. A combinação de TRISS baixo, hipotermia nas primeiras seis horas e níveis elevados de IL-6 às 48 horas, são determinantes para o desenvolvimento de MODS com um AUC de 0,842 (0,652-0,877). A presença de TRISS baixo, choque nas primeiras seis horas e níveis elevados de IL-6 às 72 horas está correlacionada com morte, com AUC de 0,868 (0,782-0,953). Estas associações e suas correlações com os *outcomes* suportam os trabalhos de José Artur Paiva, que em 2005, postula que a incorporação dos níveis de marcadores inflamatórios poderá aperfeiçoar os *scores* utilizados actualmente, tornando-os eficazes na decisão diagnóstica e terapêutica [196]. Assim, a análise multivariada permitiu mostrar que *trauma load* e *inflammation load* apresentavam correlação com o resultado, mas hipotermia e choque apresentavam as correlações mais fortes com desenvolvimento de MODS e mortalidade, respectivamente. Hipotermia, que existia em 13% dos doentes deste estudo, está geralmente associada a ressuscitação volémica para tratamento de choque e, com base nos nossos dados, é legítima a conclusão de que a prevenção ou a rápida correcção do choque e da hipotermia, nas primeiras seis horas após trauma grave, é um dos mais importantes objectivos dos sistemas e equipas de emergência, com significativo impacto potencial na melhoria de resultados.

CONCLUSÕES

O nosso estudo revelou que, apesar da melhoria das estratégias de prevenção de trauma, o politrauma grave tem, ainda, uma incidência significativa em centros de trauma de nível 1, levando a significativa utilização de recursos. Na nossa população, 31% dos doentes admitidos com critérios de trauma grave, foram internados em unidade de cuidados intermédios ou intensivos, 18% desenvolveu MODS, 8% desenvolveu ARDS e 14% morreu durante internamento.

No subgrupo destes doentes com ISS >15, com uma mediana de ISS de 29 (24-38), demonstramos que a rabdomiólise era uma complicação frequente, existindo aumento de CK em 75%, na admissão, e em 88%, em qualquer momento dos primeiros 3 dias após o trauma, tendo correlação com admissão em UCI e com morte. O estudo demonstrou igualmente a importância do doseamento de mioglobina, uma vez que apenas o seu valor, e não o de CK, se correlacionou com o desenvolvimento de IRA, tendo esta incidência significativa (38%) e estando fortemente correlacionada com mortalidade. Variáveis como género masculino, ISS elevado, choque hipovolémico, fracturas do aparelho locomotor, tratamento cirúrgico e duração da cirurgia mostraram correlação com o desenvolvimento de rabdomiólise, sugerindo, portanto, que a prevenção ou rápida reversão do choque e a minimização da duração da cirurgia pode ter impacto positivo no resultado. Estes dados relevam a importância de manter elevada suspeita de desenvolvimento de rabdomiólise em doentes com factores de risco, nomeadamente através da monitorização da mioglobina, de forma a poder precocemente iniciar medidas de prevenção de desenvolvimento de IRA.

No grupo de doentes politraumatizados graves (ISS>15), em que 73% apresentava critérios ACCP/SCCM de SIRS, comprovou-se a existência de produção e libertação precoce e simultânea de mediadores pró e anti-inflamatórios, nomeadamente TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1; todos eles, com excepção da ICAM-1 apresentaram os valores mais elevados nas primeiras seis horas após o trauma, aquando da admissão. Este achado contraria o modelo clássico de libertação sequencial de mediadores pró-inflamatórios (Th1), inicialmente, e de citocinas anti-inflamatórias (Th2), mais tardiamente, reforçando literatura mais recente na área da sépsis [258].

Relativamente à avaliação do prognóstico, todos os índices de gravidade (ISS, RTS, TRISS) apresentaram correlação com os *outcomes*, apresentando o TRISS a melhor correlação com o resultado. A combinação de idade elevada e TRISS baixo apresenta valor preditivo de mortalidade. Os mediadores estudados demonstraram interesse na avaliação prognóstica, especialmente a IL-6 e a IL-10 às 72 horas após trauma para previsão de desenvolvimento de MODS e de morte. Baixo ratio Th1/Th2, nomeadamente $TNF\alpha/IL-10$ e $IL-6/IL-10$, entre as 24 e as 72h está, igualmente, associado ao desenvolvimento de MODS e a mortalidade. Os níveis de HMGB-1 às 24 e às 48 horas está associado a disfunção hematológica, com coagulopatia e trombocitopenia.

Comprovamos igualmente que tanto variáveis directamente relacionadas com a lesão traumática (*trauma load*) como variáveis relacionadas com a inflamação sistémica após trauma (*inflammation load*) tinham correlação com o resultado. TRISS, hipotermia nas primeiras seis horas e IL-6 às 48 horas apresentavam correlação significativa e independente com desenvolvimento de MODS. TRISS, choque nas primeiras seis horas e IL-6 às 72 horas apresentavam correlação significativa e independente com mortalidade. As correlações mais fortes ocorriam com a hipotermia para o desenvolvimento de MODS e com o choque para a mortalidade. Como tal, a prevenção ou rápida resolução de choque e de hipotermia nas primeiras seis horas após politrauma grave parece ser a medida com maior potencial de impacto positivo no resultado.

O desenvolvimento de uma clara e eficiente rede de referência em trauma, polarizada em centros de trauma de nível 1, com consolidação de equipas multidisciplinares nas urgências hospitalares, e servida por um sistema de urgência/emergência extra-hospitalar diferenciado e integrado é absolutamente determinante para a prevenção e rápido tratamento destas complicações agudas do trauma grave.

Investigação adicional na área da formulação de melhores indicadores de gravidade e prognóstico, integrando variáveis clínicas e laboratoriais, relacionadas com o traumatismo e com a subsequente inflamação e, também, na área da valorização de padrões de resposta de biomarcadores que permita a opção por estratégias terapêuticas individualizadas são linhas de trabalho que poderão estender o contributo para a maximização do resultado em politraumatismo grave.

Urge, igualmente, compreender melhor o papel das intervenções terapêuticas, particularmente cirúrgicas, na exacerbação da resposta inflamatória e no eventual desenvolvimento de complicações graves, de forma a refinar a selecção destas intervenções.

BIBLIOGRAFIA

1. Lecky F, Woodford M, Yates DW. *Trends in trauma care in England and Wales 1989-97*. The Lancet, Volume 355, Issue 9217, Pages 1771-1775, 20 May 2000.
2. Demetriades D, Murray J, Charalambides K, et al. *Trauma fatalities: time and location of hospital deaths*. J Am Coll Surg 2004;198:20-6.
3. Peng R, Chang C, Gilmore D, Bongard F. *Epidemiology of immediate and early trauma deaths at an urban level I trauma center*. Am Surg 1998;64:950-4.
4. Soberg HL, Bautz-Holter E, Roise O, Finset A. *Long-term multidimensional functional consequences of severe multiple injuries two years after trauma: a prospective longitudinal cohort study*. J Trauma. 2007 Feb;62(2):461-70.
5. Roman Pfeifer, Philipp Lichte, Boris A Zelle, Nicola-Alexander Sittaro, Anna Zilkens, Jason R Kaneshige, and Hans-Christoph Pape. *Socio-economic outcome after blunt orthopaedic trauma: Implications on injury prevention*. Patient Saf Surg. 2011; 5: 9.
6. *A prevenção das doenças profissionais*. Organização Internacional do Trabalho, Abril de 2013.
7. Donário, Arlindo; Santos, Ricardo. *Custo Económico e Social dos Acidentes de Viação em Portugal*. Lisboa: Edual, 2012.
8. Lisa K. Cannada, Alan L. Jones. *Demographic, social and economic variables that affect lower extremity injury outcomes*. Injury, Volume 37, Issue 12, December 2006, Pages 1109-1116.
9. Ardolino A, Sleat G, Willett K. *Outcome measurements in major trauma-results of a consensus meeting*. Injury. 2012 Oct;43(10):1662-6.
10. Leukhardt WH, Golob JF, McCoy AM, Fadlalla AM, Malangoni MA, Claridge JA. *Follow-up disparities after trauma: a real problem for outcomes research*. Am J Surg. 2010 Mar;199(3):348-52.
11. Schoeneberg C, Schilling M, Burggraf M, Fochtmann U, Lendemanns S. *Reduction in mortality in severely injured patients following the introduction of the "treatment of patients with severe and multiple injuries" guideline of the German society of trauma surgery- a retrospective analysis of a level 1 trauma centre (2010-2012)*. Injury, volume 45, Issue 3, March 2014, pages 635-638.
12. Teixeira PG, Inaba K, Hadjizacharia P, Brown C, Salim A, Rhee P, Browder T, Noguchi TT, Demetriades D. *Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma centre*. J Trauma, 2007 Dec;63(6):1338-46.
13. Lossius HM, Langhelle A, Pillgram-Larsen J, Lossius TA, Soreide E, Laake P, Steen PA. *Efficiency of activation of the trauma team in a*

Norwegian trauma referral centre. *Eur J Surg*, 2000 Oct;166(10):760-4

14. Chiara O, Cimbanassi S, Andreani S, Girotti P, Pizzilli G, Vesconi S. *Niguarda Trauma Team: outcome of three years of activity*. 2008 Jan-Feb; 74(1-2):11-5

15. Kenichi Hondo, Atsushi Shiraishi, Satoshi Fujie, Daizoh Saitoh, Yasuhiro Otomo. *In Hospital Trauma Mortality has decreased in Japan possibly due to trauma education*. *J Amer Col Surg*, volume 217, Issue 5, November 2013, pages 850-857.

16. Ursic C, Curtis K, Zou Y, Black D. *Improved trauma patient outcomes after implementation of a dedicated trauma admitting service*. *Injury*. 2009 Jan;40(1):99-103.

17. Davis KA, Cabbad NC, Schuster KM, Kaplan LJ, Carusone C, Leary T, Udelsman R. *Trauma team oversight improves efficiency of care and augments clinical and economic outcomes*. *J Trauma*. 2008 Dec;65(6):1236-42; discussion 1242-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31818ba311.

18. Siman-Tov M, Radomislensky I; ITG, Peleg K. *Reduction in trauma mortality in Israel during the last decade (2000-2010): The impact of changes in the trauma system*. *Injury*, Volume 44, Issue 11, November 2013, Pages 1448-1452.

19. Dinh, MM, Bein, KJ, Gabbe, B, Byrne, CM, Petchell, J, Lo, S, Ivers, R. *A acute quality improvement programme associated with improved patient outcomes: 21 years of experience at an Australian major trauma centre*. *Injury*, Volume 45, Issue 5, May 2014, Pages 830-834.

20. Pettit NR, Wood T, Lieber M, O'Mara MS. *Intensive care unit design and mortality in trauma patients*. *Journal of Surgical Research*, Volume 190, Issue 2, August 2014, Pages 640-646.

21. Kidher E, Krasopoulos G, Coats T, Charitou A, Magee P, Uppal R, Athanasiou T. *The effect of prehospital time related variables on mortality following severe thoracic trauma*. *Injury*, Volume 43, Issue 9, September 2012, Pages 1386-1392.

22. Kerby JD, Cusick MV. *Prehospital emergency trauma care and management*. *Surgical Clinics of North America*, Volume 92, Issue 4, August 2012, Pages 823-841.

23. Taylor C, Jan S, Curtis K, Tzannes A, Li Q, Palmer C, Dickson C, Myburgh J. *The cost-effectiveness of physician staffed helicopter emergency medical service (HEMS) transport to a major trauma centre in NSW*. *Australia, Injury*, Volume 43, Issue 11, November 2012, Pages 1843-1849.

24. Cherry RA, King TS, Carney DE, Bryant P, Cooney RN. *Trauma team activation and the impact on mortality*. *J Trauma*, 2007 Aug;63(2):326-30.

25. Cheng-Hsien Wang, Kuang-Yu Hsiao, Hong-Mo Shih, Yao-Hung Tsai, I-Chuan Chen. *The role of trauma team activation by emergency physicians on outcomes in severe trauma patients*. *Journal of Acute Medicine*, Volume 4, Issue 1, March 2014, pages 1-5.

26. K.M. Cha, S.P. Choi, J.H. Wee, J.H. Park. *The appropriateness of a trauma team activation by emergency physician in the emergency department*. *The Journal of Emergency Medicine*, Volume 43, Issue 5, November 2012, Pages 938-939.

27. American College of Surgeons (2012). *ATLS, Advanced Trauma Life Support Program for Doctors*. Amer College of Surgeons.

28. Nicholas D. Caputo, Marc Kanter. *A proposed novel algorithmic approach to the evaluation of the acutely injured trauma patient: should ATLS incorporate biomarkers?* *The American Journal*

of Emergency Medicine, Volume 32, Issue 3, Pages 282–284, March 2014.

29. Lansink KW, Leenen LP. *Do designated trauma systems improve outcome?* Curr Opin Crit Care. 2007 Dec;13(6):686-90.

30. Lynne Moore, David E. Clark. *The value of trauma registries.* Injury, Volume 39, Issue 6, June 2008, Pages 686-695.

31. Gerard M. O'Reilly, Manjul Joshipura, Peter A. Cameron, Russell Gruen. *Trauma registries in developing countries: A review of the published experience.* Injury, Volume 44, Issue 6, June 2013, Pages 713-721.

32. Laurent G. Glance, Andrew W. Dick, Dana B. Mukamel, Turner M. *Osler Association Between Trauma Quality Indicators and Outcomes for Injured Patients.* Arch Surg. 2012;147(4):308-315.

33. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. *Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment.* World J Surg. 2010 Jan;34(1):158-63.

34. Gabbe BJ, Simpson PM, Sutherland AM, Wolfe R, Fitzgerald MC, Judson R, Cameron PA. *Improved functional outcomes for major trauma patients in a regionalized, inclusive trauma system.* Ann Surg. 2012 Jun;255(6):1009-15

35. Trunkey DD. *Trauma.* Sci Am. 1983;249:28-35.

36. Moore FA, Moore EE. *Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure.* Surg Clin North Am. 1995;75:257-77.

37. Mark Gunst, Vafa Ghaemmamghami, Amy Gruszecki, Jill Urban, Heidi Frankel, and Shahid Shafi. *Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution.* Proc (Bayl Univ Med Cent). Oct 2010; 23(4): 349–354.

38. Wui LW, Shaun GE, Ramalingam G, Wai KM. *Epidemiology of trauma in an acute care hospital in Singapore.* J Emerg Trauma Shock. 2014 Jul;7(3):174-9.

39. Michael Bilde Kuhlman, Nicolai Lohse, Anne Marie Sørensen, Claus Falck Larsen, Karl Bang Christensen, Jacob Steinmetz. *Impact of the severity of trauma on early retirement.* Injury, Vol 45, Issue 3, March 2014, Pages 618-623.

40. Haider AH, Crompton JG, Oyetunji T, Risucci D, DiRusso S, Basdag H, Villegas CV, Syed ZU, Haut ER, Efron DT. *Mechanism of injury predicts case fatality and functional outcomes in pediatric trauma patients: the case for its use in trauma outcomes studies.* Journal of Pediatric Surgery, Volume 46, Issue 8, August 2011, Pages 1557-1563.

41. Michael C. Christensen, Tina G. Nielsen, Saxon Ridley, Fiona E. Lecky, Stephen Morris. *Outcomes and costs of penetrating trauma injury in England and Wales.* Injury, Volume 39, Issue 9, September 2008, Pages 1013-1025

42. Oliver P. Gautschi, Mélanie C. Huser, Nicolas R. Smoll, Sven Maedler, Stephan Bednarz, Alexander von Hessling, Roger Lussmann, Gerhard Hildebrandt, Martin A. Seule. *Long-term neurological and neuropsychological outcome in patients with severe traumatic brain injury.* Clinical Neurology and Neurosurgery, Volume 115, Issue 12, Dec 2013, Pages 2482-2488.

43. Griessenauer CJ, Fleming JB, Richards BF, Cava LP, Curé JK, Younan DS, Zhao L, Alexandrov AV, Barlinn K, Taylor T, Harrigan MR. *Timing and mechanism of ischemic stroke due to extracranial blunt traumatic cerebrovascular injury.* J Neurosurg. 2013 Feb;118(2):397

44. Tawil I, Stein DM, Mirvis SE, Scalea TM. *Posttraumatic cerebral infarction: incidence, outcome, and risk factors.* J Trauma. 2008 Apr;64(4):849-53.

45. Fakhry SM, Trask AL, Waller MA, Watts DD; IRTC Neurotrauma Task Force. *Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges.* J Trauma. 2004 Mar; 56(3):492-9.
46. Onda H, Fuse A, Yamaguchi M, Igarashi Y, Watanabe A, Suzuki G, Hashizume A, Yokota H. *Traumatic cerebrovascular injury following severe head injury: proper diagnostic timetable and examination methods.* Neurol Med Chir (Tokyo). 2013; 53(9):573-9.
47. Sugerman DE, Xu L, Pearson WS, Faul M. *Patients with severe traumatic brain injury transferred to a Level I or II trauma center: United States, 2007 to 2009.* J Trauma Acute Care Surg. 2012 Dec; 73(6):1491-9.
48. Huber S, Biberthaler P, Delhey P, Trentzsch H, Winter H, van Griensven M, Lefering R, Huber-Wagner S. *Predictors of poor outcomes after significant chest trauma in multiply injured patients: a retrospective analysis from the German Trauma Registry (Trauma Register DGU®).* Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2014 Sep 3;22(1):52. [Epub ahead of print].
49. Ceri E, Battle, Hayley Hutchings, Phillip A. Evan. *Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: A systematic review and meta-analysis.* Injury, Volume 43, Issue 1, January 2012, Pages 8-17.
50. B. Virgós Señor, A.C. Nebra Puertas, C. Sánchez Polo, A. Broto Civera, M.A. Suárez Pinilla. *Predictors of Outcome in Blunt Chest Trauma.* Archivos de Bronconeumología ((English Edition)), Volume 40, Issue 11, November 2004, Pages 489-49.
51. Hildebrand F, Giannoudis P, van Griensven M, Chawda M, Probst C, Harms O, Harwood P, Otto K, Fehr M, Krettek C, Pape HC. *Secondary effects of femoral instrumentation on pulmonary physiology in a standardised sheep model: what is the effect of lung contusion and reaming?* Injury. 2005 Apr;36(4):544-55.
52. Lewis O Jones. *Chest trauma Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* Volume 6, Issue 9, 1 September 2005, Pages 310-312.
53. Victor X. Mosquera, Milagros Marini, Javier Muñoz, José M. Lopez-Perez, Daniel Guliás, José J. Cuenca. *Aortic injuries in crush trauma patients: Different mechanism, different management.* Injury, Volume 44, Issue 1, January 2013, Pages 60-65.
54. Luke PH Leenen. *Abdominal trauma: from operative to nonoperative management.* Injury, Volume 40, Supplement 4, November 2009, Pages S62-S68.
55. N. Manzini, T.E. Madiba. *The management of retroperitoneal haematoma discovered at laparotomy for trauma.* Injury, Volume 45, Issue 9, September 2014, Pages 1378-1383.
56. A.W. Shaheen, M. Crandall, G.J. Merlotti, Y. Jalundhwala, N. Issa. *Abdominal Compartment Syndrome: Predictors of Adverse Outcomes in Trauma Patients.* Journal of Surgical Research, Volume 179, Issue 2, February 2013, Page 198.
57. Bone LB, Mcnamara K, Shine B, Border J. *Mortality in multiple trauma patients with fractures.* J Trauma 1994 Aug;37:262-4.
58. Marc Banerjee, Bertil Bouillon, Sven Shafizadeh, Thomas Paffrath, Rolf Lefering, Arasch Wafaisade, the German Trauma Registry Group. *Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients.* Injury, Volume 44, Issue 8, August 2013, Pages 1015-1021.

59. Perkins ZB, Maytham GD, Koers L, Bates P, Brohi K, Tai NR. *Impact on outcome of a targeted performance improvement programme in haemodynamically unstable patients with a pelvic fracture*. Bone Joint J. 2014 Aug;96-B(8):1090-7.
60. Johanson KD, Cadambi A, Seibert B. *Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: effect of early operative stabilization of fractures*. J. Trauma. 1985; 25:375-381.
61. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. *Crush injury and rhabdomyolysis*. Crit. Care Clin. 2004; 20: 171-92.
62. Brown CV, Rhee P, Evans K, Demetriades D, Velmahos G. *Rhabdomyolysis after penetrating trauma*. Am Surg. 2004;70:890-2.
63. Reis ND. *Mechanical muscle-crush injury and acute muscle-crush compartment syndrome*. J. Bone Joint Surg (Br). 2005;87:450-3.
64. Rotstein OD. *Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after a shock/resuscitation*. J Trauma 2003;54(Suppl.5):203-6.
65. Mauffrey C, Cuellar Iii DO, Pieracci F, Hak DJ, Hammerberg EM, Stahel PF, Burlew CC, Moore EE. *Strategies for the management of haemorrhage following pelvic fractures and associated trauma-induced coagulopathy*. Bone Joint J 2014; 96-B:1143-54.
66. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E, Duranteau J. *Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock*. Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1433-41.
67. Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. Curr Opin Hematol. 2014 Sep;21(5):404-9.
68. Mitra B, Gabbe BJ, Kaukonen KM, Olaussen A, Cooper DJ, Cameron PA. *Long-term outcomes of patients receiving a massive transfusion after trauma*. Shock. 2014 Oct;42(4):307-12.
69. Olaussen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. *Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review*. Emerg Med Australas. 2014 Jun;26(3):223-8.
70. LM Aitken, JK hendrkz, JM Dulhunty, MJ Rudd. *Hypothermia and associated outcomes in seriously injured trauma patients in a predominantly sub-tropical climate*. Resuscitation 80 (2009) 217-223.
71. Robertson R, Eidt J, Bitzer L, Wallace B, Collins T, Parks-Miller C, Cone J. *Severe acidosis alone does not predict mortality in the trauma patient*. The American Journal of Surgery. Volume 170, Issue 6, December 1995, Pages 691-695.
72. Okello M, Makobore P, Wangoda R, Upoki A, Galukande M. *Serum lactate as a predictor of early outcomes among trauma patients in Uganda*. Int J Emerg Med. 2014 Jul 8;7:20.
73. Frith D, Brohi K. *The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance*. Surgeon. 2010 Jun;8(3):159-63.
74. Ganter MT, Pittet JF. *New insights into acute coagulopathy in trauma patients*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Mar;24(1):15-25.
75. White NJ. *Mechanisms of trauma-induced coagulopathy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:660-3.
76. Biswadev Mitra, Peter A. Cameron, Alfredo Mori, Mark Fitzgerald. *Acute coagulopathy and early deaths post major trauma*. Injury, Volume 43, Issue 1, January 2012, Pages 22-25.

77. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. *The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms.* J Trauma. 2008 Oct;65(4):748-54.
78. Rotondo MF, Zonies DH. *The damage control sequence and underlying logic.* Surg Clin North Am. 1997 Aug;77(4):761-77.
79. Keel M, Trentz O. *Pathophysiology of polytrauma.* Injury. 2005 Jun;36(6):691-709.
80. Janet M Lord, Mark J Midwinter MD, Yen-Fu Chen, Antonio Belli, Karim Brohi, Prof Elizabeth J Kovacs, Leo Koenderman, Paul Kubes, Richard J Lilford. *The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment.* The Lancet - 18 October 2014 (Vol. 384, Issue 9952, Pages 1455-1465) DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
81. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care. *Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit Care Med 1992 Jun;20(6):864-74.
82. R M Smith, P V Giannoudis. *Trauma and the immune response.* J R Soc Med 1998;91:417-420.
83. Bröchner AC, Toft P. *Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma.* Scan J Trauma, Resusc Emerg Med 2009, 17:43 doi:10.1186/1757-7231-17-43.
84. Andreas Lenz, Glen A. Franklin, William G. Cheadle. *Systemic inflammation after trauma.* Injury (2007) 38, 1336-1345.
85. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. *The immunologic response to injury.* J Am Coll Surg. 2001 Sep;193(3):237-44.
86. Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G, Leenen L. *Trauma: the role of the innate immune system.* World J Emerg Surg 2006;1:15.
87. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. *Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma.* Injury (2007) 38,1409-1422.
88. Bone RC. *Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS).* Ann Intern Med. 1996 Oct 15;125(8):680-7.
89. Sven K. Tschoeke, Wolfgang Ertel. *Immunoparalysis after multiple trauma.* Injury (2007) 38, 1346-1357.
90. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. *Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality.* J Immunol. 2006 Aug 1;177(3):1967-74.
91. Saadia R. *Trauma and bacterial translocation.* Br J Surg 1995;82: 1243-4.
92. Deitch EA. *Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings?* Surgery 2002;131:241-4.
93. Mainous MR, Ertel W, Chaudry IH, Deitch EA. *The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation?* Shock 1995;4:193-9.
94. Border JR. *Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure, and the macrophage.* Arch Surg. 1988 Mar;123(3):285-6.
95. Benjamin O. Anderson, James M. Brown, Alden H. Harken. *Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury.* Journal Surgical Research. Volume 51, Issue 2, August 1991, Pages 170-179.

96. W. Xiao, M. N. Mindrinos, J. Seok et al., *A genomic storm in critically injured humans*, Journal of Experimental Medicine, vol 208, n° 13, pp. 2581-2590, 2011.
97. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. *Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma*. Injury 41 (2010): 21-26.
98. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. *Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma - can they predict outcome?* J Bone Joint Surg (Br), vol 86-B, n° 3, April 2004.
99. Easton R, Balogh ZJ. *Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review*. Injury 2014 Jun; 45(6):934-41. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.002. Epub 2013 Dec 8.
100. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer H, Steudel W, Neugebauer E, et al. *Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma*. Shock 2007;28:668-74.
101. Jastrow KM, Gonzalez E, McGuire M, Suliburk J, Kozar R, Iyengar S, et al. *Early cytokine production risk stratifies trauma patients for multiple organ failure*. J Am Coll Surg 2009;209:320-1.
102. Tracey KJ, Cerami A. *Tumor necrosis factor: an updated review of its biology*. Crit Care Med. 1993;21(Suppl):415-2.
103. Dinarello CA. *Proinflammatory cytokines in patients with polytrauma*. Chest 2000;118:503-8.
104. Muppidi JR, Tschopp J, Siegel RM. *Life and death decisions: secondary complexes and lipid rafts in TNF receptor family signal transduction*. Immunity 2004;21:461-5.
105. Dinarello CA. *Interleukin-1beta*. Crit Care Med 2005; 33: s460-2.
106. Wewers MD. *Il-1beta: an endosomal exit*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101_10241-2
107. Dunne A, O'Neill LA. *The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transductions during inflammatory and host defense*. Scl STKE 2003;2003:re3.
108. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinz L, Brückner UB. *Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?* Arch Surg. 2000 Mar;135(3): 291-5.
109. Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E, Espersen K, Lippert FK, Rasmussen LS. *The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality*. Acta Anaesthesiol Scand. 2009 Apr;53(4):515-21. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01801.x.
110. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. *Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications*. J Intensive Care Med. 2011 Mar-Apr;26(2):73-87. doi: 10.1177/0885066610395679.
111. Shalaby MR, Waage A, Espevik T. *Cytokine regulation of interleukin 6 production by human endothelial cells*. Cell Immunol 1989;121:372-82
112. Heinrich PC, Behrmann I, Haas S, et al. *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signaling and its regulation*. Biochem J 2003;374:1-20.
113. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. *Inflammatory cytokines and cell response in surgery*. Surgery 2000;127:117-26.

114. Opal SM, Depalo VA. *Anti-inflammatory cytokines*. Chest 2000;117:1162-72.
115. Zlotnik A, Yoshie O. *Chemokines: a new classification system and their role in immunity*. 2000;12: 121-7.
116. Keane MP, Strieter RM. *Chemokine signalling and inflammation*. Crit Care Med 2000;28:N13-26.
117. Adams JM, Hauser CJ, Livingston DH, et al. *Early trauma polymorphonuclear neutrophil responses to chemokines are associated with development of sepsis, pneumonia, and organ failure*. J Trauma 2001;51:452-6.
118. Mantovani A, Bonecchi R, Locati M. *Tuning inflammation and immunity by chemokine sequestration; decoys and more*. Nat Rev Immunol 2006;6:907-18.
119. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuen U, Trentz O, Ertel W. *Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients*. J Trauma. 1997 May; 42(5): 863-70; discussion 870-1.
120. Schneider CP, Schwacha MG, Chaudry IH. *The role of interleukin-10 in the regulation of the systemic inflammatory response following trauma-hemorrhage*. Biochimica et Biophysica Acta 1689 (2004): 22-32.
121. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. *Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure*. J Trauma. 1995 Sep;39 (3):411-7.
122. Partrick DA, Moore FA, Moore E, Barnett CC Jr, Silliman CC. *Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure*. New Horiz. 1996 May;4(2):194-210.
123. Barkhausen T, Krettek C, van Griensven M. *L-selectin: adhesion, signalling and its importance in pathologic posttraumatic endotoxemia and non-septic inflammation*. Exp Toxicol Pathol. 2005 Aug;57 (1):39-52.
124. Philippe GF, Michael PL. *ICAM-1: role in inflammation and in the regulation of vascular permeability*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Sep 2008;295(3):H926-927.
125. Lawson C, Wolf S. *ICAM-1 signaling in endothelial cells*. Pharmacol Rep. 2009 Jan-Feb; 61(1):22-32.
126. Salo M. *Effects of anaesthesia and surgery on the immune response*. Acta Anaesthesiol Scand 1992, 36:201-220.
127. Desborough JP. *The stress response to trauma and surgery*. British Journal of Anaesthesia 85 (1): 109-17 (2000).
128. Cannon WB. *The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions*. Am J Physiol 1914, 33:356-372.
129. Ni Choleain N, Remond HP. *Cell response to surgery*. Arch Surg 2006, 141:1132-1140.
130. Rothwell NJ, Hopkins SJ. *Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action*. Trends Neurosci 1995; 18: 130-36.
131. Stahel PF, Barnum SR. *The Role of the complement system in CNS inflammatory diseases*. Expert Rev Clin Immunol 2006, 2(3):445-456.
132. Griffiths MR, Gasque p, Neal JW. *The regulation of the CNS innate immune response is vital for the restoration of tissue homeostasis (repair) after acute brain injury: a brief review*. In J Inflamm 2010, 15:1097.

133. Roumen RM, Redl H, Schlag G, Zilow G, Sandtner W, Koller W. *Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma*. *Cri Care Med* 1995; 23:474-480.
134. Neher MD, Weckbach S, Flierl MA, Huber-lang MS, Stahel PF. *Molecular mechanisms of inflammatory and tissue injury after major trauma-is complement the "bad guy"?*. *Journal of Biomedical Science* 2011; 18:90. doi:10.1186/1423-0127-18-90.
135. Nuytinck JK, Goris JA, Redl H, Schlag G, van Munster PJ. *Posttraumatic complications and inflammatory mediators*. *Arch Surg* 1986; 121:886-890.
136. Hecke F, Schmidt U, Kola A, *et al*. *Circulating complement proteins in multiple trauma patients - correlation with injury severity, development of sepsis, and outcome*. *Crit Care Med* 1997;25:2015-24.
137. Janeway Jr CA, Medzhitov R. *Innate immune recognition*. *Ann Rev Immunol* 2002;20:197-216.
138. Oppenheim JJ, Yang D. *Alarmins: chemotactic activators of immune response*. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17, 359-365.
139. Marco E, Bianchi. *DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger*. *Journal of Leukocyte Biology* Vol 81, January 2007: 1-5.
140. Stoecklein VM, Osuka A, Lederer JA. *Trauma equals danger-damage control by the immune system*. *Journal Leukocyte Biology*. 2012 Sept, 92: 539-551.
141. Matzinger P. *An innate sense of danger*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 961, 341-342.
142. Pillay J, Hietbrink F, Koenderman L, Leenen LP. *The systemic inflammatory response induced by trauma is reflected by multiple phenotypes of blood neutrophils*. *Injury* 2007; 38:1356-72.
143. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, *et al*. *Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window*. *Surgery* 1995; 118:358-64.
144. Charo IF, Ransohoff RM. *The many roles of chemokines and chemokines receptors in inflammation*. *N Engl J Med* 2006; 354:610-21.
145. Zallen G, Moore EE, Johnson JL, Tamura DY, Aiboshi J, Biffi WL. *Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines*. *J Trauma* 1999, 46:42-48.
146. Ember JA, Hugli TE. *Complement factors and their receptors*. *Immunopharmacology*, 1997; 38:3-15.
147. Hallet MB, Lloyds D. *Neutrophil priming: the cellular signals that say 'amber' but not 'green'*. *Immunol Today* 1995, 16:264-268.
148. Ciesta DJ, Moore EE, Johnson JL, *et al*. *The role of the lung in postinjury multiple organ failure*. *Surgery*; 138:749-57.
149. Collard CD, Gelman S. *Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury*. *Anesthesiology* 2001; 94:1133-8
150. Nakao A, Kaczorowski DJ, Sugimoto E, *et al*. *Application of heme oxygenase-1 carbon monoxide and biliverdin for the prevention of intestinal ischemia/reperfusion injury*. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 42: 78-88.
151. Carden DL, Ganger DN. *Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury*. *J Pathol* 2000, 190: 255-66.

152. Jeyabalan G, Tsung A, Billiar TR. *Linking proximal and down-stream signalling events in hepatic ischaemia/reperfusion injury*. Biochem Soc Trans 2006, 34(Pt5):957-9.
153. Izuishi K, Tsung A, Jeyabalan G, Critchlow NG, *et al*. *Cutting edge: high mobility group box 1 preconditioning protects against liver ischemia-reperfusion injury*. J Immunol 2006, 176:7154-7158.
154. Boros P, Bromberg JS. *New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury*. Am J Transplant 2006, 6:652-658.
155. Bouvet JP, Zouali M. *Silent antibodies*. Arch Inst Pasteur Tunis 2005, 82:3-8.
156. Zhang M, Alicot EM, Chiu I, *et al*. *Identification of the target self-antigens in reperfusion injury*. J Exp Med 2006; 203:141-52
157. Weiser MR, Williams JP, Moore Jr FD, *et al*. *Reperfusion injury of ischemic skeletal muscle is mediated by natural antibody and complement*. J Exp Med 1996; 183:2243-8.
158. J D Lang and J M Hickman-Davis. *One-hit, two-hit ... is there really any benefit?* Clin Exp Immunol. 2005 Aug; 141(2): 211–214.
159. Scalea TM. *Optimal timing of fracture fixation: have we learned anything in the past 20 years?* J Trauma 2008; 65:253-60.
160. Pape HC, Aufm'Kolk M, Paffrath T, Regel G, Sturm JA, Tscherne H. *Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion- a cause of posttraumatic ARDS?* J Trauma 1993; 34:549-7.
161. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K *et al*. *2nd. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopaedic surgery*. J Trauma. 2002 Sep;53 (3):452-61.
162. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, Mitchell KA, Kramer ME, Pollak AN. *External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics*. J Trauma 2000 Apr;48(4):613-21; discussion 621-3.
163. Pape HC, van Griensven M, Rice J, Gansslen A, Hildebrand H, *et al*. *Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers*. J Trauma 2001; 50:989-1000.
164. Copeland GP, Jones D, Walters M. *POSSUM: a scoring system for surgical audit*. Br J Surg 1991; 78:355-60.
165. Giannoudis PV, Giannoudis M, Stavlas P. *Damage control orthopaedics: lessons learned*. Injury 2009; 40 (suppl 4): S47-52.
166. Tuttle MS, Smith WR, Williams AE, *et al*. *Safety and efficacy of damage control external fixation versus early definitive stabilization for femoral shaft fractures in the multiple-injured patient*. J Trauma 2009; 67:602-5
167. Rixen D, Steinhausen E, Sauerland S, Lefering R, Meier M, Maegele MG *et al*. *Protocol for a randomized controlled trial on risk adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple trauma patients*. Trials. 2009 Aug;19; 10:72.
168. Tasker A, Hughes A, Kelly M. *Managing polytrauma: picking a way through the inflammatory cascade*. J Orthop Trauma. Volume 28, Issue 3, Pages 127–136, June 2014.

169. Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C and Trentz O. *Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making*. J Orthop Trauma. 2005 Sep;19,(8),551-62.
170. Matsumoto H, Mashiko K, Sakamoto Y, Kutsukata N, Hara Y, Yokota H. *A new look at criteria for damage control surgery*. J Nippon Med Sch. 2010 Feb;77(1):13-20.
171. A. Le Noe^l I, S. Me^o rat, S. Ausset, S. De Rudnicki, G. Mion. *Le concept de damage control resuscitation*. The damage control resuscitation concept Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011) 665–678).
172. Jansen JO, Tomas R, Loudon MA, Brooks A. *Damage control resuscitation for patients with major trauma*. BMJ 2009, 338: 1436-1440.
173. Boffard KD, Riou B, Warren B, *et al*. *Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials*. J Trauma 2005; 59:8-15
174. Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, *et al*. *Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy*. J Trauma 2009; 67:33-9
175. Minei JP, Cuschieri J, Sperry J, *et al*. *The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock*. Crit Care Med 2012; 40:1129-35.
176. C.A. Fries, Mark J, Midwinter C.A. *Trauma resuscitation and damage control surgery*. Surgery Volume 28, Issue 11, November 2010, Pages 563–567,
177. Kurian J. Mylankal, Michael G. Wyatt. *Control of major haemorrhage and damage control surgery*. Surgery (Oxford) volume 31, Issue 11, November 2013, Pages 574–581.
178. Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis PV. *Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system?* Injury, Int. J. Care Injured (2004) 35, 347-358 .
179. Lecky F, Woodford M, Edwards A, Bouamra O, Coats T. *Trauma scoring systems and databases*. Br J Anaesth. 2014 Aug;113(2):286-94. doi: 10.1093/bja/aeu242.
180. Mineiro J. *Índice de gravidade no politraumatizado*. Tese de Doutoramento em Medicina da Faculdade de Medicina de Lisboa, 2003.
181. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. *The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care*. J Trauma. 1974; 14: 187-196.
182. Baker SP, O'Neill B. *The injury severity score: an update*. J Trauma. 1976; 16: 882-885.
183. Poole GV, Tinsley M, Tsao AK, Thomae KR, Martin RW, Hauser CJ. *Abbreviated injury Scale does not reflect the added morbidity of multiple lower extremity fractures*. J Trauma 1996 Jun;40 (6):951-4.
184. Osler T, Baker SP, Long W. *A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring*. J Trauma 1997; 43: 922-9.
185. Staff T, Eken T, Wik L, Roislien J, Sövik S. *Physiologic, demographic and mechanistic factors predicting New Injury Severity Score (NISS) in motor vehicle accident victims*. Injury, Volume 45, Issue 1, January 2014, Pages 9-15.
186. Brenneman FD, Boulanger BR, McLellan BA, Redelmeier DA. *Measuring injury severity: time for a change?* J Trauma 1998 Apr;44 (4):580-2.

187. Balogh Z, Offner PJ, Moore EE, Biff WL. *NISS predicts post injury multiple organ failure better than the ISS.* J Trauma. 2000 Apr;48(4):624-7; discussion 627-8.
188. Lavoie A, Moore L, LeSage N, Liberman M, Sampalis JS. *The New Injury Severity Score: a more accurate predictor of in-hospital mortality than the Injury Severity Score.* J Trauma. 2004 Jun;56(6):1312-20.
189. Lavoie A, Moore L, LeSage N, Liberman M, Sampalis JS. *The Injury Severity Score or the New Injury Severity Score for predicting intensive care unit admission and hospital length of stay?* Injury. 2005 Apr;36(4):477-83. Epub 2005 Jan 22.
190. Moore L, Lavoie A, Le Sage N, Liberman M, Bergeron E. *Two worst injuries in different body regions are associated with higher mortality than two worst injuries in the same body region.* J Trauma. 2006 Apr;60(4):802-5.
191. Tay SY, Sloan EP, Zun L, Zaret P. *Comparison of the New Injury Severity Score and the Injury Severity Score.* J Trauma. 2004 Jan;56(1):162-4.
192. Champion HR *et al.* *A Revision of the Trauma Score.* J trauma 1989;29:623-629.
193. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. *Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score.* J trauma 1987 Apr; 27: 370-8.
194. Kuhls DA, Malone DL, McCarter RJ, Napolitano LM. *Predictors of mortality in adult trauma patients: the physiologic trauma score is equivalent to the Trauma and Injury Severity Score.* J Am Coll Surg. 2002 Jun;194(6):695-704.
195. Guzzo JL, Bochicchio GV, Napolitano LM, Malone DL, Meyer W, Scalea TM. *Prediction of outcomes in trauma: anatomic or physiologic parameters?* J Am Coll Surg 2005 Dec;201(6):891-7.
196. Paiva J. A. *Rede de citocinas e moléculas de adesão em três modelos de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica.* Dissertação de Doutorado da Faculdade de Medicina do Porto, 2005.
197. Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A, Livaditi O, *et al.* *Plasma pro and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients.* Cytokine 41 (2008) 263-267.
198. Zhang Y, Zhang J, Korff S, Ayoub F, Vodovotz Y, Billiar TR. *Delayed neutralization of interleukin 6 reduces organ injury, selectively suppresses inflammatory mediator, and partially normalizes immune dysfunction following trauma and hemorrhagic shock.* Shock. 2014 Sep;42(3):218-27. doi: 10.1097/SHK.0000000000000211
199. Regional Networks for Major Trauma NHS Clinical Advisory Groups Report. NHS Commissioning Board 2013.
200. Henry MC, Hollander JE, Alicandro JM, Cassara G, O'Malley S, Thode HC Jr. *Incremental benefit of individual American College of Surgeons trauma triage criteria.* Acad Emerg Med 1996 Nov;3(11):992-1000.
201. Cornwell EE 3rd, Chang DC, Phillips J, Campbell KA. *Enhanced trauma program commitment at a level I trauma center: effect on the process and outcome of care.* Arch Surg 2003 Aug;138(8):838-43.
202. Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M, Shin C, Landrigan PJ. *Occupational injury and illness in the United States: Estimates of costs, morbidity, and mortality.* Arch Intern Med, 1997 Jul 28;157(14): 1557-68.

203. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. *Epidemiology of trauma deaths: a reassessment*. J Trauma, 1995 Feb;38(2):185-93.
204. Greg J. Beilman, Jodie H. Taylor, Lisa Job. Jesse Moen, Aaron Gullickson. *Population-based prediction trauma volumes at a Level 1 trauma centre*. Injury (2004) 35,1239-1247.
205. Howard R. Champion, Wayne S. Copes, William J. Sacco, Mary M. Lawnick, Susan L. Keast, Lawrence W. Bain, Maureen E. Flanagan and Charles F. Frey. *The Major Trauma Outcome Study: Establishing National Norms for Trauma Care*. J Trauma, 1990, Volume 30, N° 11, pages: 1356-1365.
206. Michael M. Dinah, Kendall J. Bein, Belinda J. Gabbe, Christopher M. Byrne, Jeffrey Petchell, Serigne Lo and Rebecca Ivers. *A trauma quality improvement programme associated with improved patient outcomes: 21 years of experience at an Australian Major Trauma Centre*. Injury, 45 (2014) 839-834.
207. Tissier C. Bonithon-Kopp, M. Freysz. *Statement of severe trauma management in France; techings of the FIRST study*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 32 (2013) 465-471.
208. Brian E. Morrissey, Ruth A. Delaney, Alan J. Johnstone, Laurie Petrocick, R. Malcom Smith. *Do trauma Systems work? A comparison of major trauma outcomes between Abberdeen Royal Infirmary and Massachusetts General Hospital*. Injury, vol 46, Issue 1, January 2015, pages 150-155.
209. Tyler E. Callese, Christopher T. Richards, Pamela Shaw, Steven J. Schuetz, Lorenzo Paladino, Nabil Issa, Mamta Swaroop. *Trauma system development in low-and middle-income countries: a review*. Journal of Surgical Research, Volume 193, Issue 1, January 2015, Pages 300-307.
210. Roxana Alexandrescu, Sarah J O'Brien, Fiona E Lecky. *A review of injury epidemiology in the UK and Europe: some methodological considerations in constructing rates*. BMC Public Health, 2009, 9:2265 doi:10.1186/1471-2458-9-226.
211. *National Trauma Data Bank (NTDB®)*, American College of Surgeons.
212. *Trauma Audit and Research Network (TARN)*, College of Emergency Medicine, Royal College of Surgeons, British Orthopaedic Association, UK.
213. Trauma Register DGU®, German Trauma Society (DGU), Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management (Sektion NIS) and AUC - Academy for Trauma Surgery.
214. *Via Verde de Trauma*, circular normativa da Direcção Geral de Saúde de 31-03-2010.
215. Sistema Integrado de Emergência Médica, Despacho nº 10319/2104 do Ministério da Saúde, Diário da República, 2ª Série, N° 153, 11 de Agosto de 2014.
216. Fiona E Lecky, Omar Bouamra, Maralyn Woodford, Roxana Alexandrescu, Sara J O'Brien. *Epidemiology of Politrauma, Damage Control Management in the Polytrauma Patients*. Chapter 2, 2010, Springer.
217. Kannus P, Niemi S, Palvanen M, Parkkari J, Järvinen M. *Secular trends in rates of unintentional injury deaths among adult Finns*. Injury 2005, 36:1273-1276.
218. Di Bartolomeo S, Sanson G, Michelutto V, Nardi G, Burba I, Francescutti, C, Lattuada L, Scian F. *The Regional Study-Group on Major*

Injury: Epidemiology of major injury in the population of Friuli Venezia Giulia – Italy. Injury 2004; 35:391-400,

219. Ekman R, Kaasik T, Starkuviene S, Bangdiwala SI. *Injury mortality in local communities in Sweden and in three Baltic States: implications for prevention.* Int J Inj Ctrl Safety Promotion 2007;3:153-161.

220. Petridou E, Dessypris N, Frangakis CE, Belchri M, Mavrou A, Trichopoulos D. *Estimating the population burden of injuries: a comparison of household surveys and emergency department surveillance.* Epidemiology 2004;15:428-432.

221. Foreman BP, Caesar RR, Parks J, Madden C, Gentilello LM, Shafi S, Carlile MC, Harper CR, Diaz-Arrastia RR. *Usefulness of the abbreviated injury score and the injury severity score in comparison to the Glasgow Coma Scale in predicting outcome after traumatic brain injury.* J Trauma. 2007 Apr;62(4):946-50.

222. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. *The epidemiology of traumatic brain injury.* J Head Trauma Rehabil. 2010 Mar-Apr;25(2):72-80.

223. Laker SR. *Epidemiology of concussions and mild traumatic brain injury.* PM R. 2011 Oct;3(10 Suppl 2):S354-8.

224. Liener UC, Rapp U, Lampl L, Helm M, Richter G, Gaus M, Wildner M, Kinzl L, Gebbhard F. *Incidence of severe injuries. Results of a population-based analysis.* Unfallchirurg 2004;107: 483-490.

225. Karmali S, Laupland K, Harrop AR, Findlay C, Kirkpatrick AW, Winston B, Kortbeek J, Crowshoe L, Hameed M. *Epidemiology of severe trauma among status aboriginal Canadians: a population-based study.* CMAJ 2005; 172: 1007-1011.

226. Udekwi P, Kromhout-Schiro S, Vaslef S, Baker C, Oller D. *Glasgow Coma Scale score, mortality, and functional outcome in head-injured patients.* J Trauma. 2004 May;56(5):1084-9.

227. McNett M. *A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients.* J Neurosci Nurs. 2007 Apr;39(2):68-75.

228. Tohira H, Jacobs I, Mountain D, Gibson N, Yeo A. *Systematic review of predictive performance of injury severity scoring tools.* Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012 Sep 10;20:63. Doi: 10.1186/1757-7241-20-63.

229. Mikkelsen TS, Toft P. *The correlation between creatine kinase and myoglobin in critical ill patients with rhabdomyolysis.* Crit Care Med. 2004;8:S155.

230. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L. *Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase.* Crit Care Med. 2002;30:2212–5.

231. Criddle LM. *Rhabdomyolysis: pathophysiology, recognition and management.* Crit Care Nurse. 2003;23:14–30.

232. Sheng Z-Y. *Medical support in the Tangshan earthquake: a review of the management of mass casualties and certain major injuries.* J Trauma. 1987;21:1130–4.

233. Kuwagata Y, Oda J, Tanaka H, et al. *Analysis of 2702 traumatized patients in the 1995 Hanshin-Awaji earthquake.* J Trauma. 1997;43:427–32.

234. Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, et al. *Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake.* J Trauma. 1997;42: 470–6.

235. Smith WA, Hardcastle TC. *A crushing experience: the spectrum and outcome of soft tissue injury and myoneuropathic syndrome at an urban*

south African University Hospital. Afr J Emerg Med. 2011;1:17–24.

236. Gonzalez D. *Crush syndrome*. Crit Care Med. 2005;33:S34–41.

237. Sharp L, Rozycki G, Feliciano D. *Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients*. Am J Surg. 2004;188:801–6.

238. Foster MR. *Rhabdomyolysis in lumbar spine surgery: a case report*. Spine. 2003;28:276–8.

239. Lim JK, Ang KC, Wang SC, Kumar VP. *Rhabdomyolysis following shoulder arthroscopy*. Arthroscopy. 2006;22:1366e1–5.

240. Heppenstall RB, Scott R, Sapega A, Park YS, Chance B. *A comparative study of the tolerance of skeletal muscle to ischaemia: tourniquet application compared with acute compartment syndrome*. J Bone Surg (Am). 1986;68:820–8.

241. Rehaman J, Boglia J, Chughtai B, Sukkarieh T, et al. *High bodymass index in muscular patients and flank position are risk factors for rhabdomyolysis: case report after laparoscopic live-donor nephrectomy*. J Endourol. 2006;20:646–50.

242. Necmi Kurt, Hasan Fehmi Küçük, Recep Demirhan, Gül'm Altaca. *Crush Injury in Two Earthquake Disasters within a 3-Month Period*. European Journal of Trauma. February 2003, Volume 29, Issue 1, pp 42-45

243. Kumbhare D, Parkinson W, Dunlop B. *Validity of serum creatine kinase as a measure of muscle injury produced by lumbar surgery*. J Spinal Disord Tech. 2008;21:49–54.

244. Yong Gu Lee, Woong Park, Sang Hoon Kim, Sang Pil Yun, Hun Jeong, Hyung Jong Kim, and Dong Ho Yang. *A Case of Rhabdomyolysis Associated with Use of a Pneumatic Tourniquet*

during Arthroscopic Knee Surgery. Korean J Intern Med. 2010 Mar; 25(1): 105-109.

245. S. H. Palmer and G. Graham. *Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement*. Ann R Coll Surg Engl. 1994 Nov; 76(6): 416-417.

246. Wakabayashi W, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. *Rapid fall in myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure*. Intensive Care Med. 1994;20:109–12.

247. Pape HC, Grimme K, van Griensven M, Scott AH, Giannoudis P, Morley J et al. *Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EP-OF study group*. J Trauma July 2003 - Volume 55-Issue 1- p 7–13.

248. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. *The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma*. J Trauma May 2003-Volume 54-Issue 5-pp 959-966.

249. Asehnoune K, Édouard A. *Reponse Inflammatoire et polytraumatisme: mise au point (Inflammatory response and polytrauma: an update)*. Réanimation. Vol 15, Issues 7-8. December. Pages 568-575.

250. Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. *Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state* J Trauma 2008 Sep;65(3):646-52.

251. Bouamra O, Wrothford A, Hollis S, et al. *Outcome prediction in trauma*. Injury 2006 Dec;37(12):1092-1097.

252. Giannoudis PV, Smith RM, Ramsden CW, Sharples D, Dickson RA, Guillou PJ. *Molecular mediators and trauma: effects of accidental trauma on*

the production on plasma elastase, IL-6, sICAM-1, and sE-selectin. *Injury*, Volume 27, Number 5, June 1996, pp.372-372(1)

253. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. *Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Critical Care Medicine*. November 1997-Volume 25-Issue 11- pp 1813-1819.

254. Florian Gebhard MD, Helga Pfetsch, MSc, Gerald Steinbach, MD, Wolf Strecker, MD, Lothar Kinzl, MD, Uwe B. Bruckner, MD. *Is Interleukin-6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans?* *Arch Surg*. 2000; 135:291-295.

255. Napolitano LM, Ferrer T, McCarter RJ Jr, Scalea TM. *Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients.* *J Trauma*. 2000 Oct; 49(4):647-52.

256. Malone DL, Kuhls D, Napolitano LM, Mc Carter R, Scalea T. *Back to basics: validation of the admission systemic inflammatory response syndrome score in predicting outcome in trauma.* *J Trauma*. 2001 Sep;51(3):458-63

257. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, Charles M, Howard M, Pittet JF. *Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion.* *Crit Care*, 2009;13(6):R174.

258. Kirsi-Maija Kaukonen, Michael Bailey, David Pilcher, D Jamie Cooper and Rinaldo Bellomo. *Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis.* *N Engl J Med* 2015; 372:1629-1638. April 23, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.

259. Joseph P Minei, Joseph Cuschieri, Jason Sperry, Ernest E Moore, Michael A West, Brian G. Harbrecht, Grant E O'Keefe, Mitchell J Cohen, Lyle L. Moldawer, Ronald G Tompkins, Ronald V Maier. *The Changing Pattern and Implications of Multiple Organ Failure (MOF) After Blunt Injury With Hemorrhagic Shock.* *Crit Care Med*. 2012 Apr; 40(4): 1129-1135. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182376e9f.

260. Park YW, Goodman BR, Steinberg PK, Ruzinski TJ, Radella II F, Park RD, Pugin J, Skerrett JS, Hudson DL, Martin RT. *Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1896-903

261. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC, Perry SL, Dickson RA, Guillou PJ. *Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing.* *Clinical Orthopaedics & Related Research*: April 2000 - Vol. 373 - Issue - pp 233-240.

262. Law MM, Cryer HG, Abraham E. *Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in severely injured trauma patients.* *J Trauma*. 1994 Jul;37(1):100-110.

263. Iwasaka HI, Noguchi T. *Tb1/Th2 balance in systemic inflammatory response syndrome (SIRS).* *Nihon Rinsho*. 2004 Dec;62(12):2237-43

264. Ulloa L, Messmer D. *High-mobility group box 1 (HMGB 1) protein: Friend and foe.* *Cytokine & Growth Factor Reviews* 17 (2006) 189-201.

265. Levy RM, Mollen KP, Prince JM, Kaczowski DJ, Vallabhaneni R, Liu S, Tracey KJ, Lotze MT, Hackam DJ, Fink MP, Vodovotz Y, Billiar TR. *Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1.* *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Oct;293(4):R1538-44. Epub 2007 Jul 25.

266. Giannoudis Peter V, Ravi Mallina, Paul Harwood, Sarah Perry, Emilio Delli Sante, Hans Christoph Pape. *Pattern of release and relationship between HMGB-1 and IL-6 following blunt trauma.* Injury, Int. J. Care Injured 41 (2010) 1323–1327.

267. Mitchell J Cohen, Karim B, Carolyn SC, Pamela R, Brian BC *et al.* *Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion.* Crit Care 2009 Jan,13: R174.

268. Peltz E.D., Ernest E. Moore, Phillip C. Eckels, Sagar S. Damle, Yuko Tsuruta, Jeffrey L. Johnson, Angela Sauaia, Christopher C. Siliman, Anirban Banerjee, Edward Abraham. *HMGB-1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans.* Shock.2009 July; 32(1):17-22.

269. Ombrellino M, Wang H, Ajemian MS, Talhouk A, Scher LA, Friedman SG, Tracey KJ. *Increased serum concentrations of high-mobility-group protein 1 in haemorrhagic shock.* Lancet. 1999; 354 (9188):1446–1447. [PubMed: 10543678].

270. Yang R, Harada T, Mollen KP, Prince JM, Levy RM, Englert JA, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Yang H, Tracey KJ, *et al.* *Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock.* Mol Med. 2006; 12(4–6):105–114. [PubMed: 16953558].

271. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. *Acute traumatic coagulopathy.* The Journal of trauma 2003, 54:1127-1130.

Título	Estudo da Resposta Inflamatória e Complicações Graves em Politraumatizados
Autor	António Manuel dos Santos Nogueira de Sousa
Edição	do Autor
Ano	2015

Design Editorial Ana Filipa Meireles Acabamento A Medisa
medisa.porto@gmail.com